JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 579

MIT 34 FIGUREN IM TEXT

1953

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

579. Band

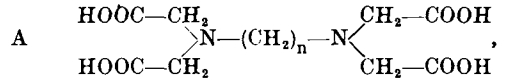
(Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)
(Eingelaufen am 23. Oktober 1952)

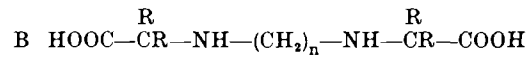
Über Bis-(α-iminosäurenitrile) und -säuren. 1. Mitteilung

Von *Helmut Zahn* und *Hans Wilhelm**)

In einer kurzen Mitteilung[1]) haben wir über die Eigenschaften einiger Tetra- und Hexamethylen-bis-(α-iminosäurenitrile) und -säuren berichtet, die für das Studium von Vernetzungsreaktionen (Hauptvalenzbrücken) an Proteinen von Interesse sind. Die Darstellung dieser und einiger weiterer ähnlicher Verbindungen und ihrer Derivate bildet den Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Im Gegensatz zu den Polymethylen-diamino-tetraessigsäuren[2]) (A), die wegen ihrer ausgezeichneten komplexbildenden Eigenschaften

A 

B 

bereits eine wichtige Rolle als Kationenaustauscher spielen, hat man sich mit der Darstellung von Polymethylen-diaminosäuren (B), auch Polymethylen-bis-(α-iminosäuren) genannt, seit den Arbeiten von N. Schlesinger[3]) wenig befaßt. Es existieren daneben noch zwei Patentschriften[4, 5]), die sich im wesentlichen an das Verfahren von N. Schlesinger anlehnen, jedoch über Ausbeuten und Charakterisierung der dargestellten Verbindungen wenig aussagen. H. Ulrich, der mit freier Blausäure arbeitete, verzichtete sogar in den meisten Fällen auf eine Isolierung seiner Produkte. Kürzlich haben sich A. D. Ainley und W. A. Sexton[6]) mit der Darstellung

*) Jetzt BASF, Ludwigshafen, Teil der Dissertation von H. Wilhelm, Heidelberg 1951.

[1]) *Angew. Chem.* **63**, 267 (1951).

[2]) H. Ulrich und E. Ploetz, US-Patent 2205995 vom 25. 6. 1940; R. Smith, J. L. Bullock, F. C. Bersworth und A. E. Martell, J. org. Chemistry **14**, 355 (1949).

[3]) Chem. Ber. **44**, 1135 (1911); **45**, 1486 (1912); **47**, 2406 (1914); **58**, 1877, 2416 (1925).

[4]) Farbenfabriken vorm. F. Bayer u. Co., Leverkusen, DRP. 272290 vom 13. 11. 1912.

[5]) I. G. Farbenindustrie AG., Frankfurt a. M., DRP 638071 vom 9. 11. 1936, Erfinder R. Fick und H. Ulrich.

[6]) Biochem. J. **43**, 468 (1948).

einiger Polymethylen-bis-(α-iminosäurenitrile) befaßt und ihre antibakterielle Wirkung geprüft. Eine britische Patentschrift[7]) enthält die Polymerisation der Hexamethylen-bis-(iminoessigsäure) zu faserartigen Produkten.

Analog zu gebräuchlichen Darstellungen von N-substituierten Aminosäuren standen verschiedene Wege zur Darstellung der Polymethylen-bis-(α-iminosäuren) zur Wahl:

1. Die Übertragung der Streckerschen[8]) Synthese auf die Diamine und Verseifung der entstehenden Bis-(α-iminonitrile).
2. Vereinigung von α-Halogenfettsäuren mit Diaminen (vgl. [9]) und [10])). Die Ausbeuten sind jedoch nicht sehr gut, und besonders bei primären Aminen erhält man erhebliche Mengen an Nebenprodukten.
3. Umsatz von Dihalogen-kohlenwasserstoffen mit Aminosäureestern. Nach N. Schlesinger[11]) ließen sich damit Ausbeuten bis zu höchstens 7% erreichen.
4. Carboxymethylierung, der Umsatz von Diaminen mit Alkalicyaniden und Aldehyden unter stark alkalischen Bedingungen (F. C. Bersworth[12])). Dieses Verfahren schließt die α-Aminonitrile als Zwischenprodukte nicht ein.

Da in vorliegender Arbeit neben den Säuren die freien Dinitrile, die in mancher Hinsicht, wie Umsetzung an der Nitrilgruppe, Aufspaltungsreaktionen und insektizide Wirksamkeit, interessant erschienen, ebenfalls dargestellt werden sollten, wurde die modifizierte Streckersche Synthese nach N. Zelinsky und G. Stadnikow[13]) angewendet. Es wurde versucht, dieses Verfahren so abzuwandeln, daß es speziell bei den Derivaten aliphatischer Aldehyde zu gangbaren Ausbeuten an freien Polymethylen-bis-(α-iminosäurenitrilen) führt, auf deren Isolierung ihrer oft schweren Zugänglichkeit wegen meistens verzichtet wurde.

Die Darstellung der Polymethylen-bis-(α-iminosäurenitrile) erfolgte generell durch Versetzen eines mit Salzsäure nahezu neutralisierten Diamins vom Typ $H_2N\text{-}(CH_2)_n\text{-}NH_2$ und Natrium- bzw. Kaliumcyanid in Wasser, Wasser-Äthanol oder Wasser-Methanol mit einer Lösung eines aliphatischen oder aromatischen Aldehyds in Äthanol oder Methanol.

[7]) J. Allen und J. G. N. Dewitt, Brit. P. 610304 vom 14. 10. 1948.
[8]) A. Strecker, Liebigs Ann. Chem. **75**, 27 (1850).
[9]) J. Volhard, Liebigs Ann. Chem. **123**, 261 (1862); R. Willstätter, Chem. Ber. **35**, 595 (1902); v. Heintz, Liebigs Ann. Chem. **140**, 217 (1866); **129**, 34 (1864).
[10]) G. Schwarzenbach, H. Ackermann und P. Ruckstuhl, Helv. chim. Acta **32**, 1175 (1949).
[11]) Chem. Ber. **58**, 1878 (1925).
[12]) A. P. 2387735 vom 30. 10. 1945.
[13]) Chem. Ber. **39**, 1722 (1906).

Die Reaktionsgleichung hierfür lautet:

$$HCl \cdot H_2N{-}(CH_2)_n{-}NH_2 \cdot HCl + 2\,KCN + 2\,R_1{-}\overset{R_2}{\underset{}{C}}{=}O \;\longrightarrow\; R_1{-}\overset{CN}{\underset{R_2}{C}}{-}NH{-}(CH_2)_n{-}NH{-}\overset{CN}{\underset{R_2}{C}}{-}R_1 + 2\,KCl + 2\,H_2O$$

R_1 = H, CH_3—, Phenyl, —CH_2—C_6H_5, —C_6H_4OH; R_2 = H, CH_3—; n = 2,3,4,6.

In der Tab. I sind die von uns hergestellten Bis-iminonitrile aufgeführt.

Tab. 1

Alkylen-bis-(α-iminosäurenitrile)

$$\begin{matrix} & R' & & R' & \\ NC{-}C{-}NH{-}(CH_2)_n{-}NH{-}C{-}CN \\ (HOOC) & R & & R & (COOH) \end{matrix}$$

Nr.			Schmp.	Hydrochlorid Schmp.
I	Tetramethylen-bis-(iminoessigsäurenitril)	$(NC\text{-}CH_2\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	58,5	158—159
II	Tetramethylen-bis-(α-iminopropionsäurenitril)	$(NC\text{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}H\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	65,5	Zers.
III	Hexamethylen-bis-(α-iminopropionsäurenitril)	$(NC\text{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}H\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	54	164—167
IV	Tetramethylen-bis-(iminophenylessigsäurenitril)	$(NC\text{-}\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{\vert}{C}}H\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	88	159
V	Hexamethylen-bis-(iminophenylessigsäurenitril)	$(NC\text{-}\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{\vert}{C}}H\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	68	162,5
VI	Tetramethylen-bis-(α-imino-β-phenylpropionsäurenitril)	$(NC\text{-}\underset{\displaystyle H_5C_6\text{-}CH_2}{\underset{\vert}{C}}H\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	72	
VII	Hexamethylen-bis-(α-imino-β-phenylpropionsäurenitril)	$(NC\text{-}\underset{\displaystyle H_5C_6\text{-}CH_2}{\underset{\vert}{C}}H\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	Öl	
VIII	Tetramethylen-bis-(α-imino-α-phenylpropionsäurenitril)	$(NC\text{-}\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{\vert}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{\vert}{C}}}}\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	Öl	
IX	Tetramethylen-bis-(imino-p-oxyphenylessigsäurenitril)	$(NC\text{-}\underset{\displaystyle C_6H_4OH(p)}{\underset{\vert}{C}}H\text{-}NH\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-})_2$	159	

Es gelang, die Nebenreaktionen und Zersetzungserscheinungen, die speziell die Darstellung von Dinitrilen aliphatischer Aldehyde erschweren, zurückzudrängen und zu kristallisierten freien Dinitrilen zu kommen.

Die Ausbeute erhöht sich, wenn man das Diamin nicht vollständig mit Salzsäure neutralisiert und unter Kühlung im Eis-Kochsalzgemisch arbeitet. Diamin und Aldehyd sind in äquivalenten Mengen anzuwenden, jeglicher Überschuß des einen oder anderen Reaktionspartners erhöht die Ausbeute nicht, sondern führt zur vermehrten Bildung von Nebenprodukten. Kaliumcyanid wird in einem Überschuß von 10% zugesetzt. Es erwies sich bei manchen Reaktionen als zweckmäßig, nach Zusatz der halben Menge des anzuwendenden Aldehyds einige Zeit ohne weitere Zugabe zu schütteln. Während der gesamten Dauer der Reaktion ist heftig zu rühren oder zu schütteln, da sich sonst polymere Produkte zwischen den entsprechenden Aldehyden und Diaminen bilden. Da sich aliphatische Dinitrile in der wäßrigen alkalischen Lösung alsbald unter Verfärbung, die allmählich in völliges Schwarz übergeht, zersetzen, müssen sie nach beendigter Reaktion sofort isoliert werden*). Zweckmäßigerweise läßt man die Reaktionspartner in möglichst hohen Konzentrationen aufeinander einwirken. Als günstiges Extraktionsmittel erwies sich Benzol**). Aus dem nach Entfernung des Benzols zurückbleibenden Öl kristallisieren die Dinitrile bald aus. Nach Befreiung von den anhaftenden öligen Bestandteilen und Umkristallisation in Äthanol oder viel Äther sind sie längere Zeit haltbar, nach Monaten ist jedoch eine gewisse Zersetzung unter Verfärbung der zunächst farblosen Kristalle zu beobachten (Geruch nach Blausäure).

Die Dinitrile aromatischer Aldehyde wurden analog dargestellt. Auch hier erfolgte die Reaktion im allgemeinen sehr rasch. Teilweise kristallisierten die Dinitrile sofort aus (Nitril V), in einem anderen Fall nach Auswaschen mit Wasser bis zum Verschwinden der alkalischen Reaktion (I). Die Derivate des Acetophenons (VIII) und Phenylacetaldehyds (IX) wurden als zähflüssige Öle erhalten

*) Die Isolierung, die in dem Patent der Farbenfabriken Bayer und Co.[14]) angegeben wird (Versetzen mit Pottasche, Aufnahme des Nitrils mit Äthanol und Abdampfen des Alkohols) erwies sich als nicht durchführbar, da sich die Nitrile hierbei unter Dunkelfärbung vollständig zersetzen. Eine Ausnahme macht das dort beschriebene Tetramethylen-bis-(iminoessigsäurenitril) insofern, als es beim Versetzen mit Pottasche unter Kühlung sofort auskristallisieren kann. Dies tritt jedoch nicht immer ein, meistens erhält man ein Öl, das erst nach Monaten beim Aufbewahren im Eisschrank zu kristallisieren beginnt.

**) Inzwischen ist eine Veröffentlichung erschienen (Januar 1951), die Nitrile ähnlicher Konstitution ihrerseits als vorzügliche Solventien für Aromaten aus Gemischen bezeichnet[14]).

[14]) R. W. Saunders, Ind. Eng. Chem. **43**, 121 (1951).

und mit Benzol extrahiert. Die letzteren zersetzen sich im Reaktionsgemisch allmählich wie die Derivate des Acetaldehyds.

Beim Versuch, die Dinitrile durch Destillation im Hochvakuum zu reinigen, trat ausnahmslos Zersetzung ein.

Die Dinitrile aliphatischer Aldehyde (Formaldehyd, Acetaldehyd) lösen sich leicht in kaltem Wasser, in Äthanol, Methanol und Benzol, weniger gut in Äther. Die Dinitrile der aromatischen Aldehyde sind in Wasser unlöslich, leicht löslich dagegen in Benzol. Die Löslichkeit in Alkohol ist unterschiedlich, in Äther nimmt sie deutlich mit fallender Gliederzahl der Polymethylenbrücke ab. Während z. B. Hexamethylen-bis-(iminophenylessigsäurenitril) sehr leicht in Äther zu lösen ist, gelingt die Lösung des Äthylen-bis-(iminophenylessigsäurenitrils) nur in viel siedendem Äther. Entgegen den Literaturangaben ist diese bereits bekannte Verbindung jedoch noch durchaus ätherlöslich. Eine Ausnahme macht das Nitril IX, das nur in Äthanol und Methanol löslich ist.

Die Dinitrile zeigen als sekundäre Amine typisch basische Reaktionen, wie Bildung von Flavianaten, Reineckaten, Hydrochloriden und anderen Salzen und geben eine positive Ninhydrinreaktion. Der Niederschlag der Flavianate aus wäßriger Lösung ist quantitativ und kann direkt zur gravimetrischen Bestimmung verwendet werden.

Gegen Kulturen von Bact. Coli zeigte das Nitril I eine sehr gute, die Nitrile II und III eine gute antibakterielle Wirksamkeit*). Die Toxizität wurde bisher nicht geprüft. Immerhin ist beim Arbeiten mit einigen der dargestellten Dinitrile Vorsicht geboten, da sie in trockenem, stäubendem Zustand unangenehme Nebenwirkungen wie starke Kopfschmerzen und längere Zeit anhaltende Übelkeit hervorrufen.

Die nach der üblichen Methode dargestellten Hydrochloride der Polymethylen-bis-(α-iminosäurenitrile) sind in kaltem Wasser sehr leicht bzw. gut löslich (aromatische).

Beim Erwärmen in wäßriger oder alkoholisch-wäßriger Lösung spalten sich die Hydrochloride nach kurzer Zeit vollständig in die Komponenten Blausäure, Aldehyd und Diaminhydrochlorid auf. Die Hydrochloride zersetzen sich bei Zimmertemperatur erheblich rascher als die freien Dinitrile. Die zu Beginn geruchlosen Substanzen riechen nach einiger Zeit stark nach Blausäure und der entsprechenden Aldehydkomponente.

Es wurde gefunden, daß sich die Dinitrile mit konz. Schwefelsäure in nahezu quantitativer Ausbeute in die entsprechenden Diamide überführen lassen.

Die Reaktion wurde mit den Nitrilen IV, V und VI durchgeführt. Diese Diamide sind schön kristallisierende, in Wasser und Äther

*) Hierüber wird A. Wacker, Erlangen, gesondert berichten.

unlösliche, jedoch in siedendem Äthanol und Methanol gut lösliche, sehr beständige Substanzen.

Bei nur geringer Verdünnung der schwefelsauren Reaktionslösung mit Eis erhält man bald einen schönen kristallinen Niederschlag, das Disulfat des Diamids. Die in organischen Lösungsmitteln unlöslichen Verbindungen sind in Wasser löslich.

Die Verseifung der Dinitrile wurde mit Bariumhydroxyd, konz. Salzsäure oder einem Gemisch von konz. Salzsäure und Schwefelsäure durchgeführt.

Die Nitrile ließen sich im allgemeinen glatt verseifen. Lediglich bei den Phenylalanin-Derivaten, die im Salzsäure-Schwefelsäure-Gemisch verseift wurden, traten Kondensationen auf, die zu harzigen Nebenprodukten führten. Durch Wasserdampfdestillation konnte hierbei β-Phenylnaphthalin isoliert werden, ein bekanntes Kondensationsprodukt des Phenylacetaldehyds[15]) unter Einwirkung konz. Schwefelsäure.

Die dargestellten aliphatischen Säuren sind sehr gut wasserlöslich und unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Da sie Fremdsalze sehr hartnäckig festhalten, ist ihre Reinigung sehr mühsam, und es bedarf wiederholten Umkristallisierens aus Wasser. Fällung aus wäßriger Lösung mit Alkohol führt nie zu ganz reinen Produkten. Die aromatischen Säuren sind bis auf die Derivate des Benzaldehyds, die eine geringe Löslichkeit in Äthanol besitzen, in Wasser und organischen Lösungsmitteln unlöslich, jedoch gut löslich in starken Säuren und Basen. Als beste Reinigungsmethode bewährte sich die Lösung in warmer überschüssiger konz. Sodalösung und Versetzen mit Essigsäure bis zur sauren Reaktion.

Die aus aromatischen Aldehyden dargestellten Säuren besitzen alle einen größeren p_H-Bereich, in dem sie unlöslich sind, so daß beim Versetzen mit Essigsäure bis zur sauren Reaktion Beimengungen leicht entfernt werden.

Alle Säuren kristallisieren mit Wasser. In einigen Fällen wurde dieses bestimmt. So kristallisierte die Säure I mit 4 und die Säure VIII mit 1 Mol H_2O. Die Austreibung des Kristallwassers erfordert durchweg höhere Temperaturen (Trocknung i. V. bei 120—150°).

Die dargestellten Hydrochloride der Säuren dagegen enthalten kein Kristallwasser. Es sind gut kristallisierende Substanzen, die man nach dem Lösen der reinen Säuren in warmer verd. Salzsäure beim Einengen erhält.

Aus der Säure V wurde nach Th. Curtius[16]) das Äthylesterhydrochlorid dargestellt.

[15]) Th. Zincke, Liebigs Ann. Chem. **226**, 49 (1884); **240**, 138 (1887).

[16]) Th. Curtius und R. Göbel, J. prakt. Chem. (2) **37**, 159 (1887); Th. Curtius Chem. Ber. **17**, 913 (1884); Th. Curtius und F. Koch, J. prakt. Chem. (2) **38**, 487 (1888).

Der freie Ester wurde aus dem Hydrochlorid nach G. Hillmann[17]) in Form eines Öles, das allmählich in langen farblosen Nadeln erstarrt, erhalten.

Die Hexamethylen-bis-(iminoessigsäure) wurde nach F. Sanger[18]) mit m-Dinitrolfluorbenzol in die Hexamethylen-bis-(dinitrophenyl-iminoessigsäure) übergeführt. Die Verbindung kristallisiert in schönen gelben Nadeln, die in Alkohol und Äther löslich sind.

Einige besondere Reaktionen:

1. Bei dem Versuch, Tetra- und Hexamethylen-bis-(iminophenyl-essigsäurenitril) (IV und V) durch Erhitzen mit NH_3 und H_2S in Methanol in die Thioamide zu überführen, entsteht als Hauptprodukt Dibenzyldisulfid und das Diamin.

   Im Endeffekt wurden also die zur Synthese der Dinitrile verwendeten Aldehyde in Disulfide übergeführt.
2. Bei der Behandlung von Tetramethylen-bis-(iminophenyl-essigsäurenitril) mit einer Lösung von NH_3 und H_2S in Äthanol bei 80° wurde an Stelle des erwarteten Bisthioamids das Monothioamid erhalten.
3. Bei der thermischen Zersetzung (bis 345°) des Hexamethylen-bis-(α-imino-β-phenylpropionsäurenitrils) entstehen HCN, Hexamethylendiamin, NH_3, Kohlenwasserstoffe, eine angenehm riechende tertiäre Base vom Molgew. 215.
4. Bei der Darstellung des bereits bekannten N,N'-Trimethylen-diglycins nach der für Tetramethylendiglycin beschriebenen Methode erhielt man eine Verbindung, die nach Analyse, Molgewichtsbestimmung und physikalischen Eigenschaften völlig von dem erwarteten Trimethylen-diaminoessigsäure-dinitril abweicht.

Die Verseifung dieser Verbindung mit $Ba(OH)_2$ ergab ein gelbliches, nicht kristallines Produkt, das einen gut kristallisierenden Cu-Komplex liefert.

Beschreibung der Versuche

A. Die Bis-iminonitrile

Die Herstellung der Alkylen-bis-(α-iminosäurenitrile) erfolgte nach folgender allgemeiner Methode:

0,1 Mol Diamin werden mit 0,195 Mol HCl in Form von 5n-HCl nahezu neutralisiert und 0,23 Mole KCN zugefügt. Nach Umschütteln fügt man 10 ccm Äthanol hinzu und läßt unter Kühlung im Eis-Kochsalzgemisch eine Lösung von

[17]) Z. Naturforsch. **1**, 682 (1946).
[18]) Biochem. J. **39**, 507 (1945).

0,2 Mol Aldehyd oder Keton in 10 ccm Äthanol unter beständigem Rühren zutropfen (Dauer 2 Stunden). Hierauf versetzt man mit etwas Eis und schüttelt $^1/_2$ Stunde auf der Maschine. Man verdünnt mit 30 ccm Wasser und schüttelt mit 200 ccm Benzol durch. Die gelbe Benzolschicht wird mit Na_2SO_4 getrocknet. Die wäßrige Phase wird unter Kühlung im Kältegemisch portionsweise mit 30 g K_2CO_3 versetzt und erneut mit 200 ccm Benzol extrahiert. Die jetzt erhaltene wäßrige Phase wird nochmals mit etwas Pottasche und hierauf mit Alkohol versetzt und die hierbei gebildete dunkelgefärbte obere Phase i. V. bei Zimmertemperatur eingedunstet. Die filtrierten Benzollösungen werden i. V. bei 50° eingedampft. Vom ersten Benzolauszug bleibt ein helles, vom zweiten ein rötlich gefärbtes Öl zurück, die nach 2 Stunden zu kristallisieren beginnen. Der Rückstand von der alkoholischen Phase wird mit Benzol extrahiert und eine weitere Dinitrilfraktion gewonnen. Ausbeuten: II 42,3%; III 48,2%.

Bei der Darstellung des Dinitrils I wird die Reaktionsmischung unter Kühlung portionsweise mit 30 g Pottasche versetzt, wobei die obere Phase sofort zu kristallisieren beginnt und vollständig erstarrt. Ausbeute 48%.

Bei der Darstellung von VIII bildet sich beim Versetzen des Filtrates der Reaktionsmischung mit 100 ccm Wasser eine ölige Phase, die abgetrennt wird. Die wäßrige Phase wird wie der Rückstand mit Benzol ausgezogen und beide Benzolextrakte mit der öligen Phase vereinigt. Anschließend wäscht man mit Wasser alkalifrei, trocknet 2 Tage über Na_2SO_4 und destilliert das Benzol i. V. über. Vakuumsiedesteinchen ohne Kapillare (sonst Dunkelfärbung). Es wurde hier nur ein 92-proc. Sirup erhalten, der sich im Hochvakuum wegen Zersetzung nicht reinigen ließ.

Bei IV scheidet sich nach Zugabe von Eis zur Reaktionsmischung eine Schmiere ab, die nach gründlichem Auswaschen mit Wasser erstarrt und aus 500 ccm Äther umkristallisiert wird. Ausbeute 96%.

Bei V schwimmt das Dinitril als erstarrte Masse auf der Flüssigkeit, wird abgesaugt, mit Wasser alkalifrei gewaschen, über NaOH getrocknet und aus 250 ccm siedendem Äther umkristallisiert. Ausbeute 83%.

Das Dinitril VI schwimmt in der Reaktionsmischung als sehr zähes, gelbes Öl, das zweimal mit je 100 ccm Benzol extrahiert wird. Die über Na_2SO_4 getrockneten Auszüge werden bei 50° i. V. abdestilliert und ein zäher, rötlich klarer Sirup erhalten, welcher, mit wenig abs. Äther in einem verschlossenen Gefäß aufbewahrt, nach 16 Wochen kristallisierte. Erst nach 6-maligem Umkristallisieren in abs. Äther (Animpfen) waren die Kristalle beständig, farblos und analysenrein. Ausbeute 94%.

Das Dinitril VII wird aus dem benzolischen, ausgewaschenen und mit Na_2SO_4 getrockneten Extrakt als klarer, rötlich gelber, nicht kristallisierender Sirup erhalten. Ausbeute 99%.

Das Dinitril IX fällt nach Zufügen von Eis und Schütteln aus und wird nach dem Auswaschen, Trocknen über konz. H_2SO_4 in abs. Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 98%.

Die Dinitril-dihydrochloride wurden durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in die 1- oder 5-proc. Lösung des Dinitrils in trockenem Benzol erhalten. Die Niederschläge wurden mit abs. Benzol und abs. Äther gewaschen und über konz. H_2SO_4 getrocknet. Die Ausbeuten betrugen 92—96%.

Das Dinitrilflavianat I wurde durch Eintropfen einer 5-proc. wäßrigen Dinitrillösung in eine 20-proc. wäßrige Flaviansäurelösung als feinkristalline, thermisch sehr beständige Verbindung in einer Ausbeute von 99% erhalten. Zersp. 241°.

Die Schmp. der Dinitrile und ihrer Dihydrochloride sind in der Tab. I angegeben.

B. Die Bis-iminosäuren

Die Verseifung der Dinitrile (Tab. I) wurde nach folgender Arbeitsweise erreicht:

a) Durch 12-stündiges Kochen am Rückfluß mit der 1—2-fachen Menge Barythydrat in der 20—40fachen Menge Wasser.

b) Verseifung von 1 Teil Dinitril in einem Gemisch von 10 Teilen konz. H_2SO_4 und 1,2 Teilen konz. HCl. Nach 2 Tagen wird 3 Stunden geschüttelt und nach weiteren 2 Tagen mit 70 ccm Wasser verdünnt und 1,5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Wasserdampfdestillation versetzt man mit Sodalösung und fällt die Bisiminosäuren bei p_H 3—3,5 aus.

c) Verseifung durch Eintragen in die 20-fache Menge gekühlte konz. HCl, Verdünnen nach 24 Stunden mit derselben Menge Wasser und 2-stündiges Kochen am Rückfluß.

Die Isolierung der Bisiminosäuren erfolgte entweder

d) durch isoelektrische Fällung oder

e) durch direkte Kristallisation aus den stark eingeengten und mit Kohle (Carboraffin C, Farbwerke Bayer) ausgekochten neutralisierten Hydrolyseansätzen.

Bei der Verseifungsmethode a) wurde das Hydrolysat mit 2n-H_2SO_4 neutralisiert.

Bei der Verseifung des Dinitrils III wurde die Salzsäure i. V. abdestilliert, der Rest mit feuchtem Silberoxyd entfernt und überschüssige Silberionen mit H_2S ausgefällt.

Die nach den verschiedenen Verseifungsmethoden und Isolierungsmethoden dargestellten Säuren sowie vereinzelte Derivate sind in der Tab. II zusammengestellt.

Die Säuren lassen sich vielfach durch Lösen in überschüssiger Sodalösung und Neutralisieren mit heißer Essigsäure bis p_H 4 umfällen.

Tab. II. Die Alkylen-bis-(α-iminosäuren)

Nr.	Verseifungsmethode	Aufarbeitung nach	Schmp.	umkristallisiert aus	Hydrochlorid Schmp.	Ausbeuten
I.	a	e	258°	Wasser		61,1%
III.	a	e	275°	Wasser		69%
IV.	c	c e d	279° Zers.	Sodalsg./ Essigsäure	279°	79,3%
V.	c	e	262°	„	264° Zers.	81,1%
VI.	b*)	d	236°	„		50,4%
VII.	b	d	225°			77,5%
VIII.	b	d	280°	Sodalsg./ Essigsäure		91,5%
IX.	c**)	d	218°		220°	74;7%

*) Bei der Wasserdampfdestillation des Filtrates des Hydrolysates geht eine kleine Menge β-Phenylnaphthalin über.

**) Hier wurde beim Einengen des salzsauren Hydrolysates das Hydrochlorid isoliert.

Die Bishydrochloride der Bisiminosäuren wurden durch Auflösen der Säuren in verd. HCl und Einengen kristallin erhalten und waren nach Waschen mit abs. Alkohol und Äther sowie Trocknen über konz. Schwefelsäure analysenrein (Ausbeute 86—91%).

Das Bisdinitrophenylderivat der bereits bekannten Hexamethylen-bis-(iminoessigsäure) (0,23 g) wurde durch Eintragen in eine Lösung von 0,46 g 2,4-Dinitrofluorbenzol (DNFB) in 24 ccm Alkohol und Zugabe von einer Lösung von 0,45 g $NaHCO_3$ in 12 ccm Wasser erhalten.

Man dampft den Alkohol ab, wobei gelbe Flocken ausfallen (p_H 6.7). Mit Bicarbonat wird alkalisch gemacht, überschüssiges DNFB ausgeäthert und die wäßrige Phase mit Salzsäure gefällt. Ausbeute 86%. Gelbe Nadeln aus Alkohol, Schmp. 146°.

$C_{22}H_{24}O_{12}N_6$ (564,46)	Ber. C 46,99	H 4,27
	Gef. » 47,12	» 4,37

Von einigen Bisiminosäuren (I, III und VIII) wurden die Kupfersalze folgendermaßen dargestellt.

100 mg Säure I werden mit 123 mg $CuCO_3$ und 30 ccm Wasser auf dem Wasserbad erwärmt und aus der filtrierten und eingedampften Lösung das Cu-Salz in schönen dunkelblauen Kristallen erhalten. Umkristallisieren aus Wasser und trocknen bei 110°.

Das Kupfersalz der Säure VIII erhielt man aus seiner wäßrigen Lösung beim Erhitzen mit $CuCO_3$ bei 120° im zugeschmolzenen Rohr. Dieser Kupferkomplex ist in Wasser unlöslich.

C. Bis-iminosäureester

5 g Bis-iminosäure V werden in 250 ccm abs. Äthanol suspendiert, trockenes HCl-Gas erst bei Raumtemperatur, nach 1 Stunde bei Siedetemperatur eingeleitet und nach Beendigung der Reaktion (Auflösung) heiß durch eine gewärmte Nutsche filtriert. Das kristallisierte Ester-hydrochlorid wird abgesaugt, mit abs. Äther gewaschen und über konz. H_2SO_4 getrocknet. Beim Einengen des alkoholischen Filtrates kristallisieren weitere Anteile aus. Ausbeute 88%, Schmp. 228°.

Diäthylester. In 25 ccm mit trockenem NH_3-Gas gesättigtem Chloroform suspendiert man 3 g des Hydrochlorids. Nach kurzer Zeit erstarrt die Lösung breiartig (NH_4Cl). Das Filtrat wird i. V. destilliert. Der freie Ester bleibt als schwach gelbliches Öl zurück und kristallisiert nach einigen Tagen in großen farblosen Nadeln.

D. Bis-iminosäureamide

2 g Dinitril IV oder V werden in 7 ccm konz., im Kältegemisch gekühlter Schwefelsäure eingerührt. Nach dreitägigem Stehen bei Raumtemperatur wird auf 8 g Eis gegossen. Der hierbei gebildete farblose Niederschlag wird abfiltriert, mit Alkohol und Äther gewaschen und über konz. Schwefelsäure getrocknet. Schmp. des Diamiddisulfats ist 221° bzw. 208°.

Das Filtrat dieses Niederschlags wird mit NH_3 alkalisch eingestellt. Der nun ausfallende voluminöse Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, über NaOH getrocknet. Farblose Blättchen vom Schmp. 182° bzw. 161,5° aus abs. Alkohol. Unlöslich in Wasser und Äther, löslich in Methanol und Äthanol. Ausbeute 90 bzw. 95%.

E. Einige besondere Reaktionen

Reaktion von Hexamethylen-bis-(iminophenylacetonitril (V) mit H_2S

5 g Hexamethylen-bis-(iminophenylacetonitril) werden mit einer Lösung von 4 g NH_3 und 8 g H_2S in 40 ccm Methanol im Bombenrohr 1 Stunde unter Umschütteln auf 70° erwärmt. Man gießt den Inhalt des Rohres in Wasser und

beobachtet ekelerregenden Geruch. Es bildet sich eine milchige Trübung, schließlich fällt ein schweres Öl aus, das allmählich kristallisiert. Nach Trocknen über Ätzkali und Umkristallisation in Äthanol erhält man farblose Blättchen bzw. Nadeln vom Schmp. 71°.

Ausbeute 71%. Mischschmp. mit Dibenzyldisulfid ohne Depression.

$C_{14}H_{14}S_2$ (246,4)	Ber.	C 68,25	H 5,75	S 26,00
	Gef.	» 68,00	» 5,72	» 26,30

Die wäßrige Lösung der Disulfidfällung wird nach 48 Stunden dekantiert und i. V. eingeengt. Im Konzentrat wurde Hexamethylendiamin papyrographisch nachgewiesen (R_F = 0,14) in Sekundärbutanol (75 Teile), Ameisensäure (15 Teile) und Wasser (10 Teile), aufsteigende Methode, Schleicher und Schüll 2043 B*).

Monothiamid des Tetramethylen-bis-(iminophenylessigsäurenitrils) (IV)

3 g Dinitril IV werden in einem Rohr in 25 ccm Äthanol suspendiert. In die Suspension leitet man unter Kühlung zunächst Ammoniak und anschließend Schwefelwasserstoff ein. Sodann wird zugeschmolzen und eine Stunde auf 80° erhitzt. Nach dem Abkühlen bilden sich im Verlaufe von 24 Stunden farblose Kristallbüschel an der Wand. Man öffnet, gießt die Lösung ab, entnimmt die Kristalle und kristallisiert in Äthanol um. Man erhält 1,5 g einer Substanz vom Schmp. 128°.

$C_{20}H_{24}N_4S$ (352,5)	Ber.	C 68,20	H 6,82	N 15,89	S 9,08
	Gef.	» 68,71	» 7,03	» 15,44	» 8,60

Thermische Zersetzung von Hexamethylen-bis-(α-imino-β-phenylpropionitril (VII)

5 g Dinitril wurden bei einem Druck von 0,025 mm oder 20 mm im Verlauf von 4 Stunden bis auf 345° erhitzt, wobei ein Gemisch mehrerer Stoffe übergeht. Nachgewiesen bzw. isoliert wurden: 1. Blausäure als Silbercyanid. 2. Hexamethylendiamin papyrographisch und als Hydrochlorid. 3. Ammoniak. 4. Ein Gemisch flüssiger Kohlenwasserstoffe, das nach dem sauren Auswaschen der Basen zurückblieb. 5. Eine angenehm riechende, unbekannte Base, leicht löslich in Äther und Benzol.

Gef.	C 88,47	H 5,60	N 6,30	$N_{bas.\,tert.}$ 6,46
	» 88,11	» 5,63	» 6,28	

Molgew. nach Rast: 215, Schmp. 135°. Schmp. des Hydrochlorids 187°.

Für $C_{16}H_{13}N$ (219,3)	Ber.	C 88,00	H 5,98	N 6,39

Unter den bisher bekannten Verbindungen der Formel $C_{16}H_{13}N$ befindet sich keine, mit der sich sämtliche Angaben decken.

Ein dunkler glasartiger Rückstand, der von 220°/20 mm an als dunkles Öl übergeht, wurde nicht weiter aufgearbeitet.

Verbindung aus Trimethylendiamin, HCN und Formaldehyd

14,8 g Trimethylendiamin werden mit 78 ccm 5n-HCl nahezu neutralisiert, mit 29 g KCN geschüttelt und im Kältegemisch 30 g CH_2O-Lösung (40-proc.) unter kräftigem Schütteln zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung mit 60 g Pottasche in kleinen Portionen versetzt, worauf sich 2 Phasen bilden. Nach $^1/_2$ Stunde war die obere Phase fast vollständig erstarrt. Große, farblose Kristalle. Ausbeute 8 g. Schmp. 101°.

Gef. C 58,71 H 7,77 N 34,11 Molgew. (in Dioxan) 121,9.

10,12% N sind basisch und tertiär.

Flavianat. Beim Zutropfen von 0,25 g Dinitril in 5 ccm Wasser zu 33 ccm wäßriger Lösung von 6,6 g Flaviansäure. Gelbe Kristalle. Ausbeute 1,19 g.

*) Vgl. H. Zahn, H. Wolf und R. Kockläuner, Melliand Textilber. **32**, 317 (1951).

Tab. III. Analysen

Nr.		Formel		C	H	N	Cl
I	Nitril*) . . .	$C_8H_{14}N_4$	Ber.	57,78	8,49	33,72	—
			Gef.	57,27	8,27	33,44	—
	Hydrochlorid .	$C_8H_{16}N_4Cl_2$	Ber.	—	—	—	29,63
			Gef.	—	—	—	29,20
	Flavianat . .	$C_{28}H_{26}O_{16}N_8S_2$	Ber. S 8,09				
			Gef. » 7,50				
	Säure*) . . .	$C_8H_{16}O_4N_2 \cdot 4H_2O$	Ber.	34,76	8,76	10,14	—
			Gef.	34,37	8,56	9,93	—
			Ber. O 46,34 H_2O 26,09 N_{sek} 10,14				
			Gef. » 47,00 » 23,3 » 10,04				
II	Nitril	$C_{10}H_{18}N_4$	Ber.	61,82	9,34	—	—
			Gef.	61,64	9,03	—	—
	Hydrochlorid .	$C_{10}H_{20}N_4Cl_2$	Ber.	—	—	—	26,5
			Gef.	—	—	—	26,1
III	Nitril	$C_{12}H_{22}N_4$	Ber.	64,81	9,98	25,22	—
			Gef.	64,94	9,98	25,06	—
	Hydrochlorid .	$C_{12}H_{24}N_4Cl_2$	Ber.	—	—	—	23,1
			Gef.	—	—	—	23,5
	Säure	$C_{12}H_{24}O_4N_2$	Ber.	—	—	10,77	—
			Gef.	—	—	10,69	—
IV	Nitril*) . . .	$C_{20}H_{22}N_4$	Ber.	75,50	6,91	—	—
			Gef.	75,89	7,00	—	—
	Hydrochlorid .	$C_{20}H_{24}N_4Cl_2$	Ber.	—	—	—	18,12
			Gef.	—	—	—	18,00
	Säure*) . . .	$C_{20}H_{24}O_4N_2$	Ber.	67,40	6,79	—	—
			Gef.	67,43	7,16	—	—
	Säurehydrochlorid . .	$C_{20}H_{26}O_4N_2Cl_2$	Ber.	—	—	—	16,51
			Gef.	—	—	—	16,80
	Säureamid . .	$C_{20}H_{26}O_2N_4$	Ber.	—	—	15,80	—
			Gef.	—	—	15,81	—
	Amidsulfat . .	$C_{20}H_{30}O_{10}N_4S_2$	Ber.	40,99	5,84	—	—
			Gef.	40,98	6,19	—	—
			Ber. S 10,94 H_2O 6,14				
			Gef. » 10,00 » 6,60				
V	Nitril	$C_{22}H_{26}N_4$	Ber.	76,30	7,56	—	—
			Gef.	76,33	7,53	—	—
	Hydrochlorid .	$C_{22}H_{28}N_4Cl_2$	Ber.	—	—	—	16,91
			Gef.	—	—	—	17,3
	Säure	$C_{22}H_{28}O_4N_2$	Ber.	—	—	7,28	—
			Gef.	—	—	7,25	—
			Ber. O 16,65 Gef. O 16,40				

*) Diese vier Verbindungen sind in der Literatur bereits erwähnt, jedoch fehlen Analysen sowie fast alle sonstigen Angaben.

Fortsetzung Tab. III

Nr.		Formel		C	H	N	Cl
V	Säurehydrochlorid . .	$C_{22}H_{30}O_4N_2Cl_2$	Ber.	—	—	—	15,51
			Gef.	—	—	—	16,20
	Esterhydrochlorid . .	$C_{26}H_{38}O_4N_2Cl_2$	Ber.	60,09	7,42	—	13,81
			Gef.	59,96	7,58	—	13,80
	Säureamid	$C_{22}H_{30}O_2N_4$	Ber.	69,15	7,91	14,68	—
			Gef.	68,93	8,12	14,72	—
	Säureamidsulfat . . .	$C_{12}H_{34}O_{10}N_4S_2 \cdot 2\,H_2O$	Ber.			S 10,25	
			Gef.			» 10,70	
VI	Nitril	$C_{22}H_{26}N_4$	Ber.	76,30	7,57	—	—
			Gef.	76,44	7,56	—	—
	Säure	$C_{22}H_{28}O_4N_2$	Ber.	—	—	7,30	—
			Gef.	—	—	6,94	—
	Säureamid . .	$C_{22}H_{30}O_2N_4$	Ber.	—	—	14,65	—
			Gef.	—	—	14,13	—
VII	Säure	$C_{24}H_{32}O_4N_2$	Ber.	—	—	6,76	—
			Gef.	—	—	6,86	—
VIII	Nitrilhydrochlorid . .	$C_{22}H_{28}N_4Cl_2$	Ber.	—	—	—	16,9
			Gef.	—	—	—	16,4
	Säure	$C_{22}H_{28}O_4N_2 \cdot H_2O$	Ber.	65,70	7,53	6,96	—
			Gef.	66,04	7,82	6,93	—
			Ber.		H_2O 4,47	$N_{bas.}$ 6,96	
			Gef.		» 4,60	» 7,20	
IX	Nitril	$C_{20}H_{22}O_2N_4$	Ber.	—	—	16,01	—
			Gef.	—	—	15,85	—
	Säure	$C_{20}H_{24}O_6N_2$	Ber.	—	—	7,20	—
			Gef.	—	—	7,23	—
	Säurehydrochlorid . .	$C_{20}H_{26}O_6N_2Cl_2$	Ber.	—	—	—	15,21
			Gef.	—	—	—	15,30

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe sowie den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, und der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, für Chemikalien.

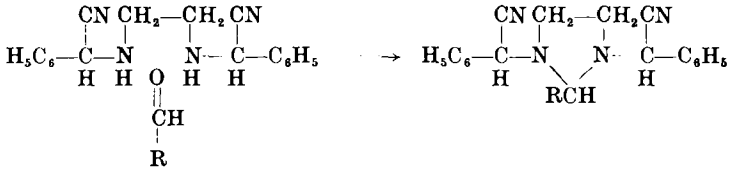
Über Bis-(α-iminosäurenitrile) und -säuren. 2. Mitteilung

Bildung von Imidazolidinen und Hexahydropyrimidinen

Von *Helmut Zahn*, *Hans Wilhelm* und *Adolf Räuchle**)

Vor kurzem hat L. Riebsomer[1]) aus Diaminen und Aldehyden Imidazolidine aufgebaut, welche nur an einem N substituiert waren.

Ausgehend von diesen Arbeiten schien es von Interesse, die bereits von Schlesinger[2]) dargestellten Äthylen- und Trimethylen-bis-(α-imino-phenyl-acetonitrile) = Nitril A bzw. B auf ihre Fähigkeit zum Ringschluß zu Imidazolidinen bzw. Hexahydropyrimidinen zu untersuchen.



Eine Ringbildung durch Umsetzung der genannten Dinitrile in Form ihrer Dihydrochloride in 50-proc. schwach salzsaurer oder schwach alkalischer, alkoholischer Lösung mit 33-proc. Formaldehydlösung, Acetaldehyd oder Benzaldehyd kam auch nach tagelangem Stehen und Schütteln nicht zustande. Das Reaktionsgemisch verharzte langsam unter Blausäurebildung. Beim Erwärmen auf 50° zersetzte sich die Substanz innerhalb weniger Minuten.

Zusammenschmelzen der Nitrile mit stöchiometrischen Mengen Benzaldehyd, Furfurol, p-Oxybenzaldehyd, Paraformaldehyd führte im Temperaturbereich 80—160° bei Versuchszeiten von 5—60 Min. zu Zersetzung und Blausäureabspaltung.

In Anlehnung an das Verfahren von L. Riebsomer[1]) wurden die Bisiminonitrile in einem indifferenten Lösungsmittel gelöst, die stöchiometrischen Mengen Aldehyd zugesetzt und einige Stunden im Ölbad auf 110—120° erhitzt, wobei das gebildete Wasser mit dem Lösungsmittel aus dem Reaktionsgemisch entfernt wurde. Benzol erwies sich als geeignetes Lösungsmittel.

Ausschlaggebend für das Zustandekommen der Kondensation war die sofortige Entfernung des gebildeten Wassers und die Vermeidung höherer Temperaturen als 120° im Ölbad. Ebenso wichtig

*) Teil der Diplomarbeit Adolf Räuchle, Heidelberg 1952.

[1]) J. org. Chemistry **15**, 237 (1950).

[2]) Chem. Ber. **45**, 1486 (1912); sowie **58**, 1877, 2416 (1925).

war Ausschluß von Laugen oder Säuren. In einem quantitativen Versuch wurde festgestellt, daß diese die Reaktionsprodukte vor allem bei der hohen Temperatur unter Zerfall in die Ausgangskomponenten der offenen Dinitrile (Benzaldehyd, Blausäure und Äthylen- bzw. Trimethylen-diamin) zersetzten. Dargestellt wurden 1,3-Di-(cyanbenzyl)-2-phenyl-imidazolidin (I) aus A und Benzaldehyd sowie 1,3-Di-(cyanbenzyl)-2-phenyl-hexahydropyrimidin (II) und ferner 1,3-Di-(cyanbenzyl)-hexahydropyrimidin (III) aus B und Benzaldehyd bzw. Formaldehyd. Alle drei Substanzen reagierten im Gegensatz zu offenkettigen Diaminen, die sekundäre Stickstoffatome besitzen, nicht mehr mit Ninhydrin und zeigten andere Löslichkeitsverhältnisse. In Wasser und Äther waren sie löslich und ließen sich aus heißem Äthanol umkristallisieren.

Bei Einwirkung von Säuren auf I, II und III spalteten sich die Ringe wieder auf. Daher führte die Verseifung der beiden Nitrilgruppen statt zu der erwarteten cyklischen Dicarbonsäure zu den offenkettigen Dicarbonsäuren, deren Identität durch den Mischschmelzpunkt bewiesen wurde. Wegen der leichteren Zugänglichkeit und Reindarstellung isolierte man jeweils die entsprechenden Säureamide und nicht die freien Säuren.

I bildete sich ferner nach 7—8 Stunden langer Erhitzung von A in wenig Benzol bei 110—120°. Auf Grund dieser eigenartigen Reaktion kann man annehmen, daß A in der Hitze in Äthylendiamin, Blausäure und Benzaldehyd zerfällt und ein Teil der Benzaldehydmoleküle mit noch unzersetztem, offenkettigem Diimin zu I reagiert.

Bei der Einwirkung von Chloral auf A bildete sich eine Verbindung von Schmp. 245°, die keine Ninhydrinreaktion mehr zeigte, deren Chlorgehalt jedoch mit dem erwarteten nicht übereinstimmte.

Beschreibung der Versuche

Für die Versuche wurde eine Extraktionsapparatur nach Thiele-Pape verwendet. Der Kühler wurde mit einem $CaCl_2$-Rohr verschlossen. Die Hülse war mit Blaugel oder Pottasche beschickt worden.

1,3-Di-(cyanbenzyl)-2-phenyl-imidazolidin (I)

8,7 g Äthylen-bis-(α-imino-phenyl-acetonitril) werden in einem Rundkolben mit 30 ccm trockenem Benzol und 3,18 g frisch dest. Benzaldehyd im Ölbad ganz langsam in 2 Stunden auf 60° erwärmt und 3 Stunden auf 110° gehalten. Am Schluß der Reaktion destilliert man 10—12 ccm Benzol ab und läßt den hell- bis dunkelbraun gefärbten Sirup über Nacht im Eisschrank kristallisieren. Die Kristalle werden aus wenig abs. Äthanol 2—3mal umkristallisiert, bis mit Ninhydrin keine Reaktion auf sekundäres Amin mehr eintritt. Weiße, perlmutterartig schimmernde Blättchen, die im Exsikkator über Schwefelsäure getrocknet

werden. Die Substanz ist unlöslich in Äther, kaltem und heißem Wasser und löst sich in Benzol und heißem Äthanol.

Ausbeute 9,2 g = 81%, Schmp. 164°.

$C_{25}H_{22}N_4$ (378,46)	Ber.	C 79,80	H 5,91	N 14,90
	Gef.	» 79,71	» 6,12	» 14,72

1,3-Di-(cyanbenzyl)-2-phenyl-hexahydropyrimidin (II)

Zu 9,12 g Trimethylen-bis-(α-imino-phenyl-acetonitril) gibt man 40 ccm Benzol und 3,18 g Benzaldehyd. Man erwärmt im Ölbad im Laufe von 3 Stunden langsam auf 60°. Innerhalb von weiteren 2 Stunden steigert man die Temperatur langsam auf 80°. Dann erhöht man auf 100—110° und hält 2 Stunden bei dieser Temperatur, wobei sich die Lösung langsam braun färbt. (Bei auch nur kurzfristiger Erhöhung der Temperatur über 110° wird die Lösung rasch schwarzbraun, und es tritt intensiver Blausäuregeruch und Verharzung auf.) Nach Abdestillieren von 25 ccm Benzol läßt man den Sirup über Nacht im Eisschrank stehen; falls er nicht kristallisiert ist, wird etwas Petroläther zugefügt. Zur Entfernung der öligen Beimengungen wird zuerst auf Ton abgepreßt. Anschließend wird bis zur negativen Ninhydrin-Reaktion aus heißem Äthanol umkristallisiert. Weiße, perlmutterartig schimmernde Blättchen, die über Schwefelsäure getrocknet werden. Die Kristalle sind unlöslich in Äther, heißem und kaltem Wasser, wenig löslich in kaltem Äthanol, dagegen gut löslich in heißem Äthanol und Benzol.

Ausbeute 7,2 g = 62%, Schmp. 202°.

$C_{26}H_{24}N_4$ (392,48)	Ber.	C 79,90	H 6,13	N 14,40
	Gef.	» 79,89	» 6,03	» 14,67

1,3-Di-(cyanbenzyl)-hexahydropyrimidin (III)

9,12 g Trimethylen-bis-(α-imino-phenyl-acetonitril) werden mit 40 ccm Benzol und 0,9 g Paraformaldehyd 2 Stunden bei 60° gehalten; dann erhitzt man im Laufe von 2 Stunden langsam auf 80°. Da ein Teil des Paraformaldehyds absublimiert, fügt man nochmals 0,9 g zu, erhitzt auf 110° und hält $3^1/_2$ Stunden bei dieser Temperatur. Nach 2 Stunden fügt man nochmals 0,9 g Paraformaldehyd zu, destilliert 15 ccm Benzol ab, versetzt den zurückbleibenden, honiggelben Sirup mit Petroläther und reibt mit einem Glasstab an. Nach 8—10 Tagen kristallisiert die Verbindung aus. Zur Entfernung der öligen Beimengungen wird auf Ton abgepreßt und aus heißem Äthanol so oft umkristallisiert, bis mit Ninhydrin keine Reaktion mehr eintritt. Die weißen, glänzenden Blättchen werden über Schwefelsäure getrocknet. Sie sind unlöslich in Äther, kaltem und heißem Wasser und löslich in Benzol sowie heißem Äthanol.

Ausbeute 3,8 g = 41%, Schmp. 136°.

$C_{20}H_{20}N_4$ (316,39)	Ber.	C 75,90	H 6,35	N 17,80
	Gef.	» 75,84	» 6,39	» 17,83

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe sowie den Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, und der Badischen Anilin- und Sodafabrik, Ludwigshafen, für Chemikalien.

Über Einschlußverbindungen IV[1])

Die Hemmung der Glykosidspaltung durch Cyclodextrin

Von *Friedrich Cramer*

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg)

(Eingegangen am 22. November 1952)

(Mit 3 Figuren im Text)

Im Hohlraum einer Einschlußverbindung befindet sich das eingeschlossene Molekül in der Regel in einem nach außen hin vollkommen isolierten Zustande, der auch dem Zutritt von Reagenzien keinen Weg frei gibt. So können etwa die Cyclodextrin-Addukte von Benzaldehyd und Zimtaldehyd beliebig lange aufbewahrt werden, ohne daß Autoxydation eintritt. Auch die Verbindung von β-Dextrin und Azulen ist gegen Luftsauerstoff vollkommen unempfindlich[1]). Durch die Bildung einer Einschlußverbindung kann also ein an sich reaktionsfähiges Molekül stabilisiert werden.

In einer früheren Arbeit[2]) konnten wir zeigen, daß Einschlußverbindungen der Cyclodextrine auch schon in wäßriger Lösung vorhanden sind. Die Cyclodextrine behalten im Gegensatz zu den Harnstoff-Addukten[3]) oder den Clathraten[4]) auch in gelöstem Zustande den einschließenden Hohlraum bei. Beim Harnstoff wird der Hohlraum erst durch das Kristallgitter geschaffen, bei den Cyclodextrinen ist er durch Hauptvalenzbindungen fixiert.

Eine derartige Einschlußverbindung in Lösung, bei der also nur ein Dextrinring mit einem Partnermolekül sich vereinigt, stellt die Vorstufe zur kristallisierten Einschlußverbindung dar. Mit lipophilen Molekülen als Partnern fällt meist rasch die unlösliche Einschlußverbindung aus, mit hydrophilen Substanzen, etwa mit wasserlöslichen Farbstoffen, bleibt die Einschlußverbindung molekulardispers gelöst. Die Bildung einer Einschlußverbindung gibt sich dann höchstens in einer spektralen Veränderung der addierten Substanz zu erkennen. Wie Modellbetrachtungen zeigen, bietet in diesem Zustande der Hohlraum durchaus noch Zugang für andere Moleküle. Der Hohlraum des Dextrinringes ist beiderseitig geöffnet, die gelösten Cyclodextrine sind Röhren von etwa 6 Å Länge, 3 Å Wandstärke und 6—10 Å lichtem Durchmesser.

[1]) II. Chem. Ber. **84**, 855 (1951). III. Angew. Chem. **64**, 437 (1952).
[2]) F. Cramer, Chem. Ber. **84**, 851 (1951).
[3]) W. Schlenk, jr., Liebigs Ann. Chem. **565**, 204 (1949).
[4]) H. M. Powell und D. E. Palin, J. chem. Soc. (London) **1948**, 816.

Charakteristisch für derartige Lösungen ist es, daß sie sich verhalten, als seien sie alkalisch[2]). Das im Hohlraum befindliche Molekül ist Kräften ausgesetzt, die seine Elektronenstruktur so beeinflussen, als befände es sich in alkalischem Medium. Hierfür mögen in erster Linie die einsamen Elektronenpaare an den Sauerstoffatomen des Dextrinmoleküls verantwortlich sein. Der p_H-Wert einer solchen Lösung ist vollkommen normal. Nur das Einschließen in den Hohlraum bewirkt diesen Effekt, und zwar auch schon im molekulardispersen Zustand, d. h. beim Einschließen in das beiderseits offene Rohr.

In der vorliegenden Arbeit teilen wir mit, wie sich Indican, das β-Glucosid des Indoxyls, bei seiner Spaltung in Gegenwart von Cyclodextrin verhält. Indican ist ein leicht wasserlösliches Molekül, von dem nicht erwartet werden kann, daß es eine unlösliche Einschlußverbindung bildet. Wohl kann es aber nach den räumlichen Gegebenheiten in den Cyclodextrinring des β-Dextrins hineingelangen, also eine Einschlußverbindung in Lösung bilden. Da die Hydrolyse des Indicans jedoch nur in saurer Lösung verläuft bzw. durch H^+-Ionen katalysiert wird, so war zu erwarten, daß die Reaktion infolge der „Basizität" des Hohlraumes langsamer verläuft. Tatsächlich verläuft die Indicanspaltung bei Gegenwart von β-Dextrin nur mit der halben Geschwindigkeit[5]). Die Hemmung dieser Reaktion ist grundsätzlich anderer Natur als etwa die Stabilisierung von Benzaldehyd oder Azulen. Bei jener Reaktion handelt es sich um ein rein räumliches Absperren der reaktionsfähigen Moleküle, bei dieser um eine Wirkung des schon früher von uns beobachteten basischen Zustandes im Einschlußhohlraum, den wir „Topochemische Basizität" nennen möchten. In dem basischen Medium kann die H^+-Ionen-Katalyse — auch die Wirkung des Emulsins muß ja letzten Endes darauf beruhen — nicht wirksam werden. Der Ausdruck topochemische Basizität scheint uns deshalb gerechtfertigt, weil an dem eingeschlossenen Molekül basische Wirkungen hervorgerufen werden, und zwar ausschließlich durch die räumliche Anordnung der Bausteine. Das wesentliche an dieser Reaktion ist also, daß sie eine organische topochemische Reaktion darstellt, die durch ein räumliches Rastersystem von Molekülen

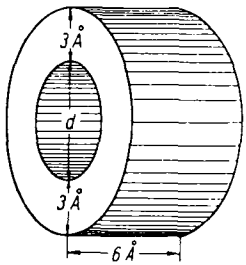


Fig. 1
Schematische Darstellung eines Cyclodextrinmoleküls
d beträgt für
Cyclohexaglucan 6 Å
Cycloheptaglucan 7—8 Å
Cyclooctaglucan 9—10 Å

[5]) Vgl. vorläufige Mitt.: F. Cramer, Angew. Chem. **64**, 136 (1952).

gesteuert wird. Es wird damit die experimentelle Möglichkeit aufgezeigt, daß Makromoleküle, die an sich keine besonderen funktionellen Gruppen tragen, allein durch die Art ihrer räumlichen Faltung und durch die räumliche Anordnung oder Massierung ihrer im Einzelbaustein bedeutungslosen chemischen Merkmale bestimmte chemische Wirkungen hervorrufen können. Im vorliegen-

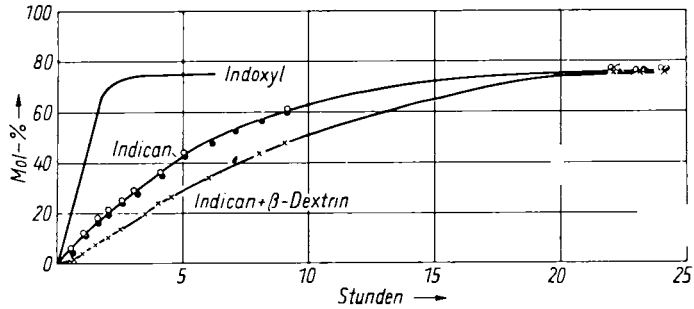


Fig. 2
Spaltung von Indican. 1 n-HCl, 30°.

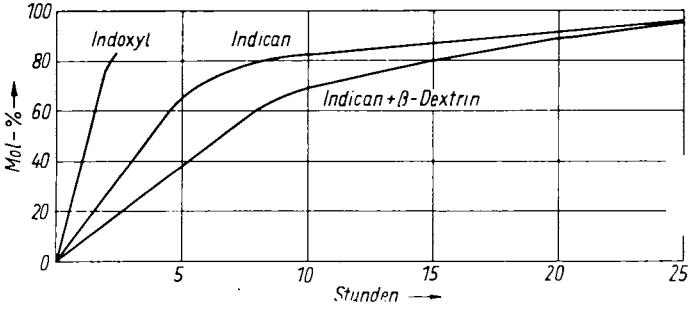


Fig. 3
Spaltung von Indican. Emulsin, $p_H = 5{,}0$, 20°.

den Falle handelt es sich um eine negative Katalyse, wir konnten aber inzwischen auch Beispiele positiver Katalyse finden[6]).

Die Spaltung des Indicans läßt sich bequem manometrisch verfolgen, da das gebildete Indoxyl sich fast augenblicklich unter Aufnahme von einem Atom Sauerstoff zu Indigo umsetzt. Man kann die manometrische Methode stets dann verwenden, wenn die Geschwindigkeit der Glucosidspaltung wesentlich langsamer verläuft als die nachfolgende Oxydation des gebildeten Indoxyls zu

[6]) F. Cramer, Angew. Chem. **64**, (1952) im Druck.

Indigo. Indican ist zur qualitativen Prüfung auf Anwesenheit von Glucosidasen schon gelegentlich herangezogen worden[7]). Unser Verfahren bietet den Vorteil, daß es sich im Warburg-Apparat durchführen läßt, und daß es auch mit trüben Lösungen ausgeführt werden kann, die dem polarimetrischen Verfahren nicht zugänglich sind. Auf Glucosidasegehalt zu prüfende Pflanzensäfte enthalten häufig Trübungen durch Eiweiß, die nicht entfernt werden können, ohne die Fermentaktivität herabzusetzen. Wenn die Hydrolyse so rasch verläuft, daß die Oxydation des Indoxyls der geschwindigkeitsbestimmende Schritt wird, so muß durch entsprechende Verdünnung des Fermentes die Reaktion auf eine genügend langsame, meßbare Geschwindigkeit gebracht werden.

Unsere Kenntnisse über Einschlußverbindungen befinden sich noch im Stadium des Sammelns von Material. Es lassen sich bisher kaum Voraussagen machen, wann es zur Bildung von Einschlußverbindungen kommt. Gerade aber die Möglichkeit des planmäßigen Vorausschauens sollte auch hier unser Ziel sein. Immerhin bietet sich doch nach 5 Jahren, in denen die Chemie der Einschlußverbindungen systematisch betrieben wird, schon ein recht vielfältiges Bild über diese Verbindungsklasse. Dabei scheinen folgende Faktoren bei der Bildung von Einschlußverbindungen eine Rolle zu spielen:

1. Ein Kristallgitter oder ein Molekül muß Hohlräume enthalten.
2. Die Addenden müssen in diese Hohlräume hineinpassen.
3. Hohlraumgitter treten besonders dann auf, wenn großflächige Ringsysteme auskristallisieren, wie die Gallensäuren (Choleinsäuren), hochkondensierte Aromaten (3,4,5,6-Dibenzacridin), Chinin.
4. Wirt- und Gastmolekül sind nicht getrennt zu betrachten. Einschlußverbindungen sind besonders dann stabil, wenn das einschließende System eine hohe Elektronendichte besitzt.

Jedes Harnstoff- oder Thioharnstoffmolekül besitzt 2 einsame Elektronenpaare am Sauerstoff bzw. Schwefel und je eines an den Stickstoffatomen. Cyclodextrin trägt an jeder OH-Gruppe 2 einsame Elektronenpaare, ebenso an jedem Acetalsauerstoff. Hydrochinon enthält 3 aromatische π-Elektronenpaare und 4 einsame Elektronenpaare an den Sauerstoffatomen. Besonders günstig für die Bildung von Einschlußverbindungen scheint das α- und γ-Pyronsystem zu sein. Cumarin und besonders die Naphthocumarine (großflächige Ringsysteme!) geben blaue Jodreaktion. Auch das Diphenylpyron bildet mit Jod eine Einschlußverbindung[8]). Hier wird die Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast besonders

[7]) K. Freudenberg, H. Reznik, H. Boesenberg, D. Rasenack, Chem. Ber. **85**, 641 (1952).

[8]) F. Cramer, Chem. Ber. **84**, 855 (1951).

deutlich: Das Pyronsystem ist ein ausgesprochener Elektronendonator, Jod bzw. Polyjodid ein Elektronenakzeptor[9]). Neuerdings ist im Trithymotid eine weitere Substanz gefunden worden, die Einschlußverbindungen bildet[10, 11]). Diese Verbindung enthält ein großflächiges, flaches Molekülsystem und gleichzeitig dreimal die günstige α-Pyrongruppierung. Aber auch einige 2'-Oxyflavane bilden als γ-Oxyäther Einschlußverbindungen mit Dioxan, Morpholin und verschiedenen Aminen[12]).

Die Wechselwirkung zwischen den Partnern wird natürlich in den einzelnen Fällen auf verschiedenen Kräften beruhen. In diesem Zusammenhange kann die Tatsache Erklärung finden, daß Thioharnstoff relativ schwer mit Verbindungen auskristallisiert, die OH-Gruppen oder Doppelbindungen enthalten: Der Hohlraum, in dem ohnedies hohe Elektronendichte herrscht, sperrt sich gegen die Zufuhr weiterer einsamer Elektronenpaare bzw. π-Elektronen. Umgekehrt neigen Halogenverbindungen als Acceptoren besonders stark zur Bildung von Einschlußverbindungen.

Es zeigt sich also mehr und mehr, daß bei der Bildung von Einschlußverbindungen räumliche Effekte nicht die allein maßgeblichen sein können. Vielmehr muß der Energiegewinn, der bei der Bildung einer Einschlußverbindung erzielt wird, auch aus der Wechselwirkung zwischen Wirt und Gast resultieren.

Von Schlenk ist für die Bildung der Harnstoffaddukte aus den gemessenen Wärmetönungen eine Energiebilanz aufgestellt worden, aus der sich ergibt, daß die gemessenen Anlagerungsenergien in der Größenordnung der van der Waalsschen Bindungskräfte liegen. Die Aufweitung des Grundgitters und die Isolierung der Addenden in Einzelmoleküle dürften auch bei anderen Einschlußverbindungen energieverbrauchende Vorgänge sein, so daß die resultierende positive Wärmetönung aus der Anlagerungsenergie des Gastes an den Wirt geliefert werden muß. Im Falle einer reinen Paraffinkette kann es sich dabei tatsächlich nur um van der Waalssche Kräfte im engeren Sinne handeln, also darum, daß das momentane Dipolmoment des einen Moleküls (Atoms) in dem benachbarten ein gleichgerichtetes Dipolmoment influenziert und daß sich beide Momente gegenseitig anziehen. Je mehr Elektronen vorhanden sind, um so größer ist natürlich auch die Möglichkeit, Dipole zu erzeugen. Aber schon bei der Carboxylgruppe im Harnstoffkanal liegt das Inkrement der Anlagerungswärme über dem eigentlicher van der Waalsscher Kräfte. Eine über die van der Waalssche Wechselwirkung hinausgehende Beziehung fördert also die Bildung von Einschlußverbindungen. Andererseits ist es bei starker Wechselwirkung zwischen den Partnern auch nicht möglich, eine Einschlußverbindung zu erhalten: Wenn nämlich ein Molekül des Gastes ein Molekül des Wirtes vollständig zu binden vermag, so wird es in der Regel nicht möglich sein, diese Verbindung in einem Einschlußgitter unterzubringen. Die Verbindung zwischen Cumarin (starker Donator) und $HgCl_2$ (starker Acceptor) ist bereits als ein Komplex zu bezeichnen, die Verbindungen von Harnstoff mit stärkeren organischen Säuren bilden den Übergang zu salzartigen Verbindungen, Gashydrate werden nur mit unpolaren Molekülen gebildet[13]).

Einschlußverbindungen können also nur in einem relativ engen energetischen Bereich stabil sein, in dem die Wechselwirkungskräfte

[9]) R. M. Kiefer, L. J. Andrews, J. Amer. chem. Soc. **74**, 1891 (1952).
[10]) W. Baker, B. Gilbert, W. D. Ollis, J. chem. Soc. (London) **1952**, 1443.
[11]) A. C. D. Newman, H. M. Powell, J. chem. Soc. (London) **1952**, 3747.
[12]) W. Baker, R. F. Curtis, J. F. W. McOmie, J. chem. Soc. (London) **1952**, 1774.
[13]) W. v. Stackelberg, Naturwissenschaften **36**, 327, 359 (1949).

zwischen Wirt- und Gastmolekül in der richtigen Weise ausgewogen sind. Die Klasse der Einschlußverbindungen gewinnt damit den Anschluß an die bisher „lockersten" Verbindungen, die Nebenvalenzverbindungen.

Beschreibung der Versuche

Das Indican war nach Freudenberg[7]) synthetisch gewonnen. Die Reaktion wurde im Warburg-Apparat manometrisch verfolgt. In den seitlichen Ansatz wurde 1 ccm Indicanlösung = 0,005 g Indican (mit 3 Kristallwasser) gegeben. Das entspricht 0,0143 mMol. Diese Menge verbraucht bei der Spaltung und anschließenden Oxydation 0,0073 mMol O_2=0,164 ccm O_2. Im Hauptgefäß befanden sich 3 ccm Säure bzw. Puffer mit Emulsin und jeweils 100 mg β-Dextrin oder α-Methylglucosid.

Säurespaltung. Die Säurehydrolyse des Indicans erfolgte mit n/10-HCl bei 30°. Ohne Zusatz von β-Dextrin oder mit α-Methylglucosid beträgt die Halbwertszeit der Reaktion [T] = 240 min. Daraus ergibt sich für die Geschwindigkeitskonstante der unimolekularen Reaktion eine Konstante

$$k = 0{,}00290\ \text{min}^{-1}.$$

Mit Cyclodextrin [T] = 396 min

$$k = 0{,}00175\ \text{min}^{-1}.$$

Emulsinspaltung. Als Emulsinpräparat wurde ein rohes Präparat aus Mandeln verwendet. 90 mg des rohen Emulsins wurden in 10 ccm Wasser digeriert und anschließend abzentrifugiert. Von dieser Lösung wurden je 1 ccm in die Gefäße gegeben. Außerdem wurde mit 2 ccm prim. Phosphat versetzt (p_H = 5). Die Reaktionstemperatur betrug hier 20°.

[T] ohne Dextrin = 222 min, $k = 0{,}00312\ \text{min}^{-1}$
[T] mit Dextrin = 396 min, $k = 0{,}00175\ \text{min}^{-1}$

Oxydation von Indoxyl. Die Oxydationsgeschwindigkeit von Indoxyl ist unter den angegebenen Bedingungen wesentlich größer als die Geschwindigkeit der Glucosidspaltung. In saurer Lösung bei p_H = 1 verläuft die Oxydation zum Indigo bekanntlich nicht vollständig, da sich dann sauerstoffärmere Kondensationsprodukte des Indoxyls bilden (Indoxylrot). Das Indoxyl wurde im Reaktionsgefäß durch Emulsinspaltung von Indican unter Luftausschluß hergestellt.

Bei p_H 1 und 30° beträgt die Halbwertszeit der unimolekularen Reaktion [T] = 54 min, $k = 0{,}0128\ \text{min}^{-1}$, bei p_H 5 und 20° [T] = 72 min, $k = 0{,}00963\ \text{min}^{-1}$.

Cyclodextrin hat keinen Einfluß auf die Oxydation von Indoxyl.

Synthese einiger einfacher Sulfoxyde und Sulfone

Von *Siegfried Hünig* und *Otto Boes**)

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg)

(Eingelaufen am 25. November 1952)

Für unsere Untersuchungen über die Reaktivität von Methylenverbindungen[1]) benötigten wir einige einfache Sulfoxyde und Sulfone, die merkwürdigerweise bisher noch nicht beschrieben sind, so daß wir im folgenden ihre Synthese mitteilen.

A) Sulfoxyde

Durch Behandeln der Thioäther mit 30-proc. Wasserstoffperoxyd in Aceton[2]) lassen sich (im Gegensatz zu Eisessig als Lösungsmittel) die Sulfoxyde I bis V ohne beigemengtes Sulfon gewinnen. Mit Ausnahme des Benzyl-methylsulfoxyds I zersetzen sich diese Sulfoxyde allmählich unter Mercaptanbildung, ein Vorgang, den Pummerer[3]) am Beispiel der Phenyl-sulfoxyessigsäure eingehend studiert hat.

I $C_6H_5CH_2SO—CH_3$ II $p—CH_3—C_6H_4—SO—CH_2—NO_2$
III $CH_3—SO—CH_2—COOC_2H_5$ IV $CH_3—SO—CH_2—CONH_2$
V $CH_3—SO—CH_2CN$

Die Sulfoxyde I und II lassen sich glatt zu den entsprechenden Sulfonen oxydieren, wodurch ihre Konstitution gesichert ist.

B) Sulfone

Aus Sulfinaten und organischen Halogeniden oder durch Oxydation der Thioäther oder Sulfoxyde in mindestens 50-proc. Essigsäure erhält man glatt die Sulfone VI bis IX.

VI $CH_3—SO_2—CH_2—NO_2$ VII $CH_3—SO—CH_2—SO_2CH_3$
VIII $CH_3—SO_2—CH_2—CN$ IX $CH_3—SO_2—CH_2CONH_2$

Um Explosionen bei der Aufarbeitung der Oxydationsmischungen zu vermeiden, muß man zuvor auf Abwesenheit von überschüssigem Wasserstoffperoxyd prüfen, am besten mit der Chromperoxyd-Reaktion. Das Methylsulfon-nitromethan (VI) ließ sich nicht aus methylsulfinsaurem Natrium und Bromnitromethan gewinnen, was infolge des stark positivierten Broms in Bromnitromethan nicht überrascht. Damit werden die Angaben von Gibson[4]) hinfällig,

*) Dissertation Marburg 1952.
[1]) Liebigs Ann. Chem. **579**, 28 (1953).
[2]) M. Gazdar und S. Smiles, J. Chem. Soc. **93**, 1883 (1908).
[3]) R. Pummerer, Chem. Ber. **42**, 2282 (1909); Chem. Ber. **43**, 1401 (1910).
[4]) J. chem. Soc. **1938**, 986.

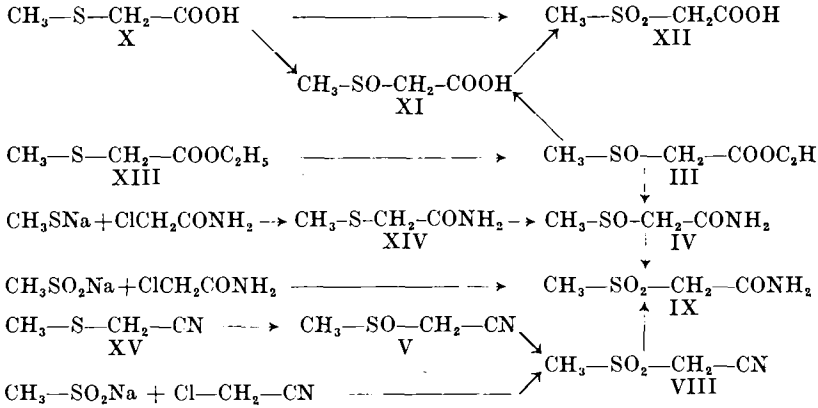
der in analoger Reaktion das p-Tolylsulfon-nitromethan dargestellt haben will. Diese Verbindung konnten wir nur auf dem von Arndt und Rose[5]) angegebenen Wege synthetisieren. Ganz analog ließ sich auch VI darstellen: Der nach

$$CH_3\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}CH_3 + C_2H_5ONO_2 \xrightarrow{C_2H_5ONa} CH_3\text{-}S\text{-}CH{=}NOONa + C_2H_5OCOCH_3$$

gewonnene Thioäther geht bei der Oxydation glatt in VI über.

Verbindung VII ist insofern bemerkenswert, als sie Sulfoxyd- und Sulfongruppe im gleichen Moleküle enthält. Sie entsteht neben dem Disulfon — in das sie sich leicht überführen läßt — durch vorsichtige Oxydation des Mercaptals.

Synthese und konstitutionsbeweisende Reaktionen der Verbindungen III, IV, V, VIII und IX enthält die folgende Übersicht.



Methylsulfid-essigester (XIII) liefert mit Wasserstoffperoxyd in Aceton den Methylsulfoxyd-essigester (III). Dieser wird alkalisch zur Methylsulfoxyd-Essigsäure (XI) verseift, die man auch aus Methylsulfidessigsäure (X) darstellen kann und die bei der Oxydation in die bekannte Methylsulfonessigsäure (XII) übergeht. Mit Ammoniak liefert III Methylsulfoxyd-acetamid (IV), das sich auch durch Oxydation des aus Methylmercaptan und Chloracetamid synthetisierten Methylsulfid-acetamids (XIV) bildet. Durch Oxydation von IV entsteht Methylsulfonacetamid (IX), das sich auch unmittelbar aus methylsulfinsaurem Natrium und Chloracetamid gewinnen läßt. Schließlich entsteht IX noch bei der Verseifung des Methylsulfon-acetonitrils (VIII). Letzteres läßt sich sowohl durch Oxydation des Methsulfidacetonitrils (XV) — evtl. über das isolierte Sulfoxyd (V) — gewinnen, als auch direkt aus Chloracetonitril und methylsulfinsaurem Natrium.

[5]) J. chem. Soc. **1935**, 1.

Die Reduktion von Methansulfochlorid zu Methansulfinsäure vollzieht man vorteilhaft mit Natriumsulfit, eine Methode, die für aromatische Sulfinsäuren schon längst angewandt wird. Die Reduktion mit Zinkstaub nach Authenrieth[6]) liefert wesentlich geringere Ausbeuten.

Den Farbenfabriken Bayer danken wir für die Überlassung von Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

Mikro-Schmelzpunkte nach Kofler. Die N-Bestimmungen wurden nach der destillationslosen Kjeldahlmethode[7]) durchgeführt. Sulfoxydgruppen wurden nach Böhme[8]) bestimmt.

1. Benzylmethylsulfoxyd (I)

21 g Benzylmethylsulfid in 60 ccm Aceton werden unter mäßiger Kühlung mit 16,1 ccm 30-proc. H_2O_2 versetzt. Nach Stehen über Nacht wird i. V. eingedampft. Das sich aus dem Destillat abscheidende Öl wird zusammen mit dem Destillationsrückstand im Exsiccator zum Kristallisieren gebracht (22,5 g). Aus Petroläther erhält man 18 g (77% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 54°. Mäßig löslich in Wasser, Äther, Petroläther; leicht löslich in Alkohol, Essigester, Benzol. Durch Oxydation mit H_2O_2 entsteht Benzylmethylsulfon.

SO-Gruppen-Bestimmung: 273,7 mg verbr. 1,760 mMol Persäure.

Gef. 30,93 Ber. 31,21

2. p-Tolylsulfoxy-nitromethan (II)

2,2 g p-Tolylsulfidnitromethan in 35 ccm Aceton werden mit 1,5 ccm 30-proc. H_2O_2 5 Tage stehen gelassen. Der Rückstand der i. V. eingedampften Lösung wird nach Kristallisation mit Äther behandelt, wobei 0,5 g rohes II zurückbleiben. Aus der eingeengten Ätherlösung erhält man 0,1 g II vom Schmp. 91—93° in fast farblosen Kristallen. Ausbeute 25% d. Th. Durch Oxydation mit H_2O_2 in Eisessig entstehen Kristalle vom Schmp. 115°, identisch mit p-Tolylsulfon-nitromethan[5]).

$C_8H_9O_3NS$	Ber.	N 7,03	S 16,09
	Gef.	» 6,67	» 15,89

3. Methylsulfon-nitromethan (VI)

a) *Methylsulfidaceton.* Zu 42 g Ätznatron in 450 ccm Wasser werden bei —15° 31 ccm Methylmercaptan gelöst und dann vorsichtig 59 g Chloraceton zugegeben. Während $2^1/_2$-stündigem Schütteln in einer Druckflasche tritt unter starker Erwärmung Reaktion ein. Das gebildete Öl wird mit Äther aufgenommen und i. V. fraktioniert. 41 g (69% d. Th.) farbloses, übelriechendes Öl vom Sdp. 50 bis 51°/15.

C_4H_8OS Ber. S 30,77 Gef. S 30,65

CO-Best. (mit $NH_2OH \cdot HCl$) 344,0 mg: 6,55 ccm 0,5n-NaOH
Ber. Co 26,87 Gef. Co 26,68

b) *Methylsulfid-nitromethan.* Zu einer Lösung von 4,6 g Na in 200 ccm abs. Alkohol werden 18,2 g Äthylnitrat sowie 18,8 g Methylsulfidaceton gegeben und die Mischung $2^1/_2$ Stunden auf 50°, dann $1^1/_2$ Stunden zum Sieden erhitzt. Der

[6]) Liebigs Ann. Chem. **259**, 363 (1890).
[7]) Marcali, Ind. Engng. Chem., analyt. Edit. **18**, 61 (1946).
[8]) Böhme, Chem. Ber. **70**, 382 (1937).

abgeschiedene Niederschlag (13,2 g) wird in 100 ccm Wasser gelöst. Nach Ausäthern säuert man an, wobei sich die Verbindung als rotbraunes Öl abscheidet, das in Äther aufgenommen wird. Der Äther wird unterhalb 40° eingedampft und der Rückstand (3,6 g = 18% d. Th.) unmittelbar weiterverarbeitet.

c) *Methylsulfon-nitromethan.* 3 g rohes Methylsulfid-nitromethan in 15 ccm Eisessig werden unter Kühlung mit 6 ccm 30-proc. H_2O_2 versetzt. Nach 5 Tagen wird die mit 30 ccm Wasser verd. Lösung bei 35° i. V. eingedampft. Der Rückstand kristallisiert zu einer halbfesten Masse (2,8 g, 72% d. Th.). Durch Ausfrieren einer bei Raumtemperatur gesättigten Methanollösung bei —70° erhält man gelbliche Kristalle vom Schmp. 39—41°.

$C_2H_5O_4NS$ Ber. S 23,05 Gef. S 22,60

4. Methylsulfoxyd-methylsulfon-methan (VII)

19 g Bismethylsulfid-methan in 60 ccm Eisessig werden mit 58 ccm 30-proc. H_2O_2 versetzt, wobei die Temperatur 30° nicht übersteigen soll. Nach 2-tägigem Stehen wird bei 35° i. V. eingeengt. Beim Verdünnen des Rückstandes mit 50 ccm Wasser fallen 3,5 g Bis-Methylsulfon-methan aus. Das Filtrat wird erneut bei 35° i. V. eingedampft. Der zähflüssige Rückstand scheidet bei 2-tägigem Stehen im Eisschrank Kristalle ab. Die von diesen abgesaugte Mutterlauge wird fünfmal mit je 20 ccm Chloroform ausgezogen und die Chloroformlösung i. V. verdampft, wobei Kristalle ausfallen, welche zusammen mit den direkt erhaltenen zweimal aus Alkohol umkristallisiert werden. 7,3 g (30% d. Th.) farblose Prismen. Schmp. 72—73°. Leicht löslich in Wasser, Aceton; löslich in Essigester, Chloroform; schwer löslich in Äther. Beim Lagern bildet sich allmählich Methylmercaptan, rasch bei 100°. Weitere Oxydation liefert Bis-methylsulfonyl-methan vom Schmp. 146°.

$C_3H_8O_5S_2$ Ber. S 41,05 Gef. S 40,91

5. Methylsulfoxyd-essigsäure-äthylester (III)

Zu 29 g Methylsulfidessigester in 100 ccm Aceton werden 24 ccm 30-proc. H_2O_2 gegeben und nach 3 Tagen die Lösung i. V. eingedampft. Die Ölschicht des Destillats wird zusammen mit dem Destillationsrückstand im Exsiccator scharf getrocknet, wobei ein farbloses, mit Wasser beschränkt mischbares Öl von esterartigem Geruch zurückbleibt (28,2 g, 87% d. Th.). Durch alkalische Verseifung entsteht Methylsulfoxyessigsäure vom Schmp. 80—82° (Lit.[9]) 76—79°).

$C_5H_{10}O_3S$ Ber. S 21,34 Gef. S 19,77

6. Methylsulfoxyd-acetamid (IV)

a) Die Mischung von 15 g Methylsulfoxyd-essigester mit 150 ccm konz. Ammoniak wird nach 3 Tagen i. V. eingedampft, wobei 10,5 g eines bald kristallisierenden Öls zurückbleiben.

Nach mehrfacher Umkristallisation aus Acetonitril entstehen 3,0 g (25% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 90—91°.

b) *Methylsulfid-acetamid* (XIV).

Zu einer Lösung von 1,8 g Na in 50 ccm abs. Alkohol werden bei 0° 4 ccm Methylmercaptan gelöst und unter Kühlung 6,18 g Chloracetamid eingetragen. Nach 2 Stunden filtriert man vom ausgefallenen Kochsalz ab und dampft das Filtrat i. V. ein, wobei farblose Kristalle zurückbleiben, die aus Chloroform umkristallisiert werden. 3,9 g (55% d. Th.) mikroskopisch feine Nadeln. Schmp. 104°. Löslich in Wasser, Alkohol, Aceton; wenig löslich in Essigester, Benzol.

C_3H_7ONS Ber. N 13,33 Gef. N 13,26

[9]) Tanenger, C. A. **1948**, 8786/d.

3,3 g Methylsulfid-acetamid in 25 ccm Aceton werden 2 Tage mit 3,6 ccm 30-proc. H_2O_2 stehen gelassen. Der flüssige Rückstand der i. V. verdampften Lösung erstarrt im Exsiccator zu farblosen Kristallen von IV, die aus Acetonitril umkristallisiert werden. 3,1 g (81% d. Th.), Schmp. 91°.

$C_3H_7O_2NS$ Ber. N 11,56 Gef. N 11,48

SO-Best. 197,1 mg: 1,620 mMol Persäure
Ber. SO 39,67 Gef. SO 39,50

Aus der Oxydationslösung läßt sich Methylsulfonacetamid vom Schmp. 112° isolieren.

7. *Methylsulfon-acetamid* (IX)

Die Lösung von 12 g methylsulfinsaurem Natrium in 100 ccm abs. Alkohol wird mit 11 g Chloracetamid 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abtrennen des Kochsalzes fallen beim Stehen über Nacht 7 g Kristalle aus, aus der eingeengten Mutterlauge noch 6 g. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol verbleiben 6,2 g große Nadeln vom Schmp. 112°. Leicht löslich in Wasser, schwer löslich in kaltem Alkohol, Essigester, Benzol.

$C_3H_7O_3NS$ Ber. N 10,22 S 23,38
Gef. » 10,11 » 23,19

8. *Methylsulfoxyd-acetonitril* (V)

a) *Methylsulfid-acetonitril* (XV). Die Lösung von 32 g Ätznatron in 350 ccm Wasser wird bei —17° mit 28 ccm Methylmercaptan, dann mit 40 g Chloracetonitril versetzt und 2 Stunden geschüttelt. Das gebildete Öl destilliert bei 59°/13 über (35,7 g, 78% d. Th.). Die Arbeitsweise nach Kiprianow[10]) führte zu starker Verharzung.

b) *Methylsulfoxyacetonitril.* 35 g XV in 60 ccm Aceton werden mit 32,6 ccm 30-proc. H_2O_2 2 Tage stehen gelassen. Nach Eindampfen i. V. bleibt ein farbloses Öl zurück, das allmählich erstarrt. Aus Isopropanol 15,9 g (54% d. Th.) derbe Kristalle. Schmp. 51°. Nur beschränkt haltbar.

C_3H_5NOS Ber. N 13,59 Gef. N 13,47

SO-Best. 179,6 mg; 1,754 mMol Persäure Ber. SO 46,59 Gef. SO 46,94

Aus der Oxydationslösung läßt sich Methylsulfonacetonitril vom Schmp. 86° isolieren.

9. *Methylsulfon-acetonitril* (VIII)[11])

4,5 g Methylsulfoxyacetonitril in 30 ccm Eisessig und 5,2 ccm 30-proc. H_2O_2 werden nach 3-tägigem Stehen im Exsiccator eingedunstet. Es bilden sich große, farblose Kristalle, die aus Isopropanol bei 85° schmelzen (3,6 g, 69% d. Th.). Aus Chloracetonitril und methylsulfinsaurem Natrium (analog IX) entsteht die gleiche Verbindung in schlechterer Ausbeute. Durch Behandeln mit H_2O_2 in alkalischer Lösung geht VIII in Methylsulfon-acetamid IX (Schmp. 112°) über.

$C_3H_5NO_2S$ Ber. N 11,76 S 26,92
Gef. » 11,61 » 26,82

[10]) C. **1936**, II, 1664.

[11]) Die Verbindung ist bisher ohne Eigenschaftsangaben erwähnt im Schw.P. 188 889; C. **1937**, II, 3386.

Beiträge zur Substituentenwirkung I

Eine Reaktivitätsreihe aktiver Methylenverbindungen

Von *Siegfried Hünig* und *Otto Boes**)

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg)

Führt man in die Methanmolekel bestimmte Substituenten ein, so wird bekanntlich die Reaktivität der verbleibenden Wasserstoffatome häufig außerordentlich gesteigert. Derartige Verbindungen, zu denen z. B. Nitromethan, Acetaldehyd und Malonester gehören, zeigen an ihrer Methyl- bzw. Methylengruppe im Vergleich zum Methan ein völlig anderes Verhalten. Dieses Phänomen, das allen sogenannten „aktiven Methylenverbindungen" gemeinsam ist, besitzt deshalb für theoretische Vorstellungen über die gegenseitige Beeinflussung von Atomen im Molekül besondere Bedeutung. Zugleich bildet es die Ursache für die Schlüsselstellung dieser Verbindungen in der synthetischen organischen Chemie.

Um so erstaunlicher ist es, daß nur ganz wenige systematische Untersuchungen vorliegen (auf die wir unten noch zu sprechen kommen), welche versuchen, eine Rangordnung der chemischen Reaktivität solcher aktiver Methylenverbindungen zu ermitteln. Dagegen existieren zahlreiche Arbeiten über die Acidität und besonders über die Enolisierungstendenz solcher Stoffe[1]).

Wir haben daher eine Reihe möglichst einfacher Verbindungen mit aktiver Methylengruppe in einer glatt verlaufenden Reaktion untersucht. Dabei erhielten wir unterschiedliche Reaktivitätsgruppen, aus denen sich eine Rangordnung der aktivierenden Substituenten ableiten läßt.

A) Die Methylenverbindungen

Ersetzt man in der Methanmolekel zwei Wasserstoffatome durch zwei gleiche oder verschiedene Substituenten X bzw. Y, so hängt in dem resultierenden Verbindungstyp X—CH_2—Y die Reaktivität der Methylengruppe eben nur von diesen Substituenten ab. Für X bzw. Y wählten wir

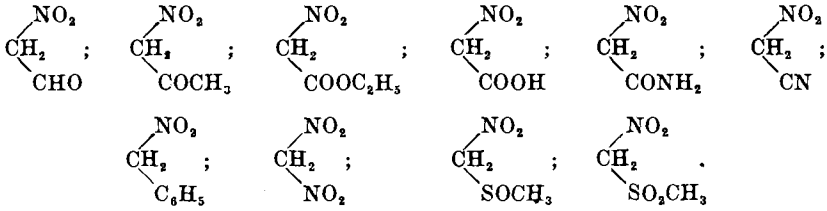
—CHO, —$COCH_3$, —$COOC_2H_5$, —COOH, —$CONH_2$, —C≡N, —C_6H_5, —NO_2, —$SOCH_3$, —SO_2CH_3.

*) Dissertation Marburg 1952.

[1]) Vgl. z. B. Arndt, Liebigs Ann. Chem. **499**, 288 (1932); Liebigs Ann. Chem. **521**, 95 (1936).

Aus der Erfahrung ist die unterschiedliche Wirkung eines Teiles dieser Substituenten bekannt; z. B. aktiviert —CHO sehr stark, $-C_6H_5$ dagegen sehr schwach. Über die relative Wirkung der Nitro-, Sulfon- und Sulfoxydgruppe liegen nur wenige Anhaltspunkte vor.

Setzt man nach dem obigen Schema für X z. B. $-NO_2$ und variiert nur Y, so erhält man



Variation aller genannten Substituenten ergibt 55 Verbindungen, von denen 47 untersucht wurden. Die restlichen 8 sind zu unbeständig (z. B. Malondialdehyd), um sichere Aussagen zu gestatten. Außerdem wurden für Vergleichszwecke 4 weitere Verbindungen aufgenommen.

B) Kupplung der Methylenverbindungen mit p-Nitrobenzoldiazoniumsalz

Um die Reaktivität dieser Methylenverbindungen zu vergleichen, müssen sie einer Reaktion unterworfen werden, die verschiedenen Bedingungen anpaßbar ist.

Daneben muß der Eintritt der Reaktion leicht zu erkennen sein, und die Reaktionsprodukte müssen sich gut isolieren und identifizieren lassen. Diesen Forderungen genügt die altbekannte Kupplung mit Diazoniumsalz[2]). Vor allem das stabile, feste p-Nitrodiazonium-fluorborat[3]) eignet sich wegen seiner Verwendbarkeit bei Raumtemperatur, der gefärbten Kupplungsprodukte und der kristallisationsfördernden Wirkung der Nitrogruppe besonders gut.

Auch die Kupplung der Methylenverbindungen ist stark p_H-abhängig, so daß man in der Variation des p_H-Wertes ein bequemes Mittel in der Hand hat, um die spezifische Reaktivität einer Verbindung zu ermitteln.

Zu diesem Zweck führten wir die Kupplung in sehr verdünnter Lösung in Pufferlösungen von p_H 2, p_H 3 usw. bis p_H 10 durch und

[2]) V. Meyer, Chem. Ber. **21**, 549 (1888).
[3]) Balz, Chem. Ber. **60**, 1186 (1927).

ermittelten den p_H-Wert, bei welchem sich nach einer Minute die Kupplung durch Färbung, Trübung oder Niederschlagsbildung gerade noch bemerkbar machte. Die um eine p_H-Einheit saurere Lösung zeigt zu diesem Zeitpunkt praktisch keine Färbung; die um eine p_H-Einheit alkalischere Lösung ist dagegen deutlich gefärbt. Sehr reaktive Verbindungen kuppeln also schon in stark saurem Milieu, reaktionsträge dagegen erst im alkalischen Gebiet und zum Teil selbst da noch nicht. Die Ergebnisse enthält Tab. 1. Es sind neben der Kontrollkupplung bei p_H 7 jeweils die beiden Kupplungen mit den niedrigsten p_H-Werten eingetragen, welche das Maß für den Reaktivitätsgrad bilden: je niedriger der p_H-Wert liegt, bei dem noch Kupplung eintritt, desto reaktiver ist die betreffende Methylenverbindung.

Wie man sieht, ordnen sich die Komponenten in 9 Reaktivitätsgruppen, von denen die p_H 2,2-Gruppe die meisten, die p_H 10- bzw. -13-Gruppe die wenigsten Typen umfaßt. Innerhalb der Gruppen ist mit der angewandten Methode kein Unterschied mehr festzustellen. Die letzten Spalten der Tabelle enthalten die später zu besprechenden Reaktionsprodukte.

Besonders auffällig ist die hohe Reaktivität des Bismethylsulfonmethans, das bereits bei p_H 6 kuppelt. Das Bis-aethylsulfonmethan schließt sich ihm an, während das Bis-phenylsulfonmethan bereits bei p_H 4 kuppelt. Selbst in modernen Monographien[4]) wird angegeben, daß β-Disulfone nicht kuppeln, im Gegensatz zu den Disulfoxyden. Wir fanden genau das Gegenteil. Auch Backer[5]) berichtete kürzlich über die Kupplung von β-Disulfonen. Die Angaben der Lehrbücher stützen sich durchweg auf die Veröffentlichungen von Kötz[6]) und Hinsberg[7]), die beide keine Versuchsangaben enthalten. Daß indessen die Kupplung der β-Disulfone eine Besonderheit darstellt, wird noch zu besprechen sein.

Es fragt sich nun, ob die beobachtete Reaktivität für die einzelne Verbindung spezifisch ist, oder ob sie sich im wesentlichen additiv aus den Wirkungen der Substituenten X und Y auf die CH_2-Gruppe zusammensetzt. Um dies zu prüfen, sind in Tab. 2 die aktivierenden Substituenten in geeigneter Reihenfolge horizontal aufgetragen und jeweils die Gruppen Y in Abhängigkeit von dem p_H-Wert, bei dem die Kombination mit p-Nitrobenzoldiazoniumsalz reagiert, daruntergeschrieben. Auch die nichtreagierenden Komponenten sind mit aufgenommen.

[4]) Z. B. Suter, Organic Chemistry of Sulfur **1945**, S. 739; Holzach, Die aromatischen Diazoverbindungen, Enke, Stuttgart (1947), S. 153.
[5]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **70**, 733 (1951).
[6]) Chem. Ber. **33**, 1126 (1900).
[7]) J. prakt. Chem. (2) **85**, 337 (1912).

Tab. 1
Abhängigkeit der Kupplung der Methylenverbindungen vom p_H-Wert und erhaltene Produkte

X	Y	2,2	3	4	5	6	7	8	9	10	13	H	Fo	S
NO_2	NO_2	F	F				F					++	—	+
NO_2	$COCH_3$	F	F				N					+++	—	—
NO_2	CN	F	F				F					++	—	+
NO_2	COOR	F	N				N					+++	—	—
NO_2	$CONH_2$	F	N				N					++	+	—
NO_2	COOH	F	F				T					++°	+	—
NO_2	SO_2CH_3	F	F				F					+++	—	—
NO_2	COC_6H_5	T	T				T					+++	—	—
NO_2	$SO_2C_7H_7$	F	T				T					+++	—	—
CHO	$COCH_3$	F	N				N					+++	—	—
CHO	CN	F	F				F					+++	—	—
CHO	COOR	F	F				F					+++	—	—
$COCH_3$	$COCH_3$	N	N				N					+++	—	—
$COCH_3$	CN	N	N				N					+++	—	—
NO_2	SOC_7H_7	—	T	T			T					+++	—	—
NO_2	C_6H_5	—	T	T			T					+++	—	—
$COCH_3$	COOR	—	F	N			N					+++	—	—
$COCH_3$	$CONH_2$	—	F	N			N					+++	—	—
$COCH_3$	COOH	—	F	F			N					++°	+	—
CN	CN	—	F	F			F					+++	—	—
CN	COOR	—	F	N			N					+++	—	—
CN	$CONH_2$	—	—	F	F		F					++	+	—
COOR	COOR	—	—	F	N		N					+++	—	—
COOR	$CONH_2$	—	—	F	F		N					++	+	—
$C_6H_5SO_2$	$C_6H_5SO_2$	—	—	T	T		T					+	—	++
$COCH_3$	SO_2CH_3	—	—	—	F	F	F					+++	—	—
CN	COOH	—	—	—	F	N	N					—	+++°	—
CN	SO_2CH_3	—	—	—	F	F	F					+++	—	—
COOR	COOH	—	—	—	F	T	T					—	+++°	—
$CONH_2$	$CONH_2$	—	—	—	—	F	F					++	+	—
$CONH_2$	COOH	—	—	—	—	F	F					—	+++°	—
CH_3SO_2	SO_2CH_3	—	—	—	—	N	N					+	—	++
$C_2H_5SO_2$	$SO_2C_2H_5$	—	—	—	—	T	N					+	—	++
CN	$SOCH_3$	—	—	—	—	—	F	F				—	+++	—
COOH	COOH	—	—	—	—	—	T	T				—	+++°	—
COOR	SO_2CH_3	—	—	—	—	—	—	F	F			+++	—	—
$CONH_2$	SO_2CH_3	—	—	—	—	—	—	—	F	F		—	+++	—
CH_3SO_2	$SOCH_3$	—	—	—	—	—	—	—	F	F		—	+	++
CHO	C_6H_5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	F	—	?	?

Zeichenerklärung: X,Y = an der Methylengruppe haftende Substituenten; F = Färbung; T = Trübung; N = Niederschlag; H = Hydrazon; Fo = Formazylverbindung; S = sonstige Produkte; +++ = einheitliches Produkt; ++ = Hauptprodukt; + = Nebenprodukt; ° = Reaktion ist unter Kohlendioxydabspaltung verlaufen. 2,2—13 = p_H-Wert der Lösung.

Tab. 2
Die Kupplung in Abhängigkeit vom p_H-Wert und den Substituenten

p_H	NO_2	CHO	COMe	CN	COOR	$CONH_2$	COOH	SO_2Me	SOMe	C_6H_5
2,2	NO_2 COMe CN COOR $CONH_2$ COOH SO_2Me	COMe CN COOR	NO_2 CHO COMe CN	NO_2 CHO COMe	NO_2 CHO	NO_2	NO_2	NO_2		
3	(SOAr) C_6H_5		COOR $CONH_2$ COOH	CN COOR	COMe CN	COMe	COMe		(NO_2)	(NO_2)
4				$CONH_2$	COOR $CONH_2$	CN COOR				
5			SO_2Me	COOH SO_2Me	COOH		CN COOR	COMe CN		
6						$CONH_2$ COOH	$CONH_2$	SO_2Me		
7				SOMe			COOH		CN	
8					SO_2Me			COOR		
9						SO_2Me		$CONH_2$ SOMe	SO_2Me	
13		C_6H_5								CHO
Keine Reaktion:			C_6H_5	C_6H_5	SOMe C_6H_5	SOMe C_6H_5	SO_2Me SOMe C_6H_5	COOH C_6H_5	COOR $CONH_2$ COOH SOMe C_6H_5	COMe CN COOR $CONH_2$ COOH SO_2Me SOMe

Die Anordnung bedingt, daß alle Verbindungen, außer denen, die zwei gleiche Substituenten tragen, zweimal in der Tabelle erscheinen; z. B. Phenylnitromethan als Derivat der Nitro- und der Phenylgruppe.

Die größte Zahl der bei p_H 2,2 reagierenden Gruppen Y findet man bei der Nitrogruppe als Substituenten X. Umgekehrt findet sich die größte Zahl der nicht reagierenden Substituenten Y unter der Phenylgruppe als X-Gruppe. Die Nitro- und die Phenylgruppe stellen offenbar die beiden Gegenpole der gesuchten Aktivierungsreihe dar. Vergleicht man die 10 Kolonnen untereinander, so zeigt sich, daß sich die Substituenten stets in die gleiche Reihe stellen: Alle Gruppen ordnen sich so ein, daß sie in einer anderen Kolonne nie vor der aktiveren Gruppe, sondern höchstens neben ihr erscheinen. Die einzige Ausnahme bildet die Sulfongruppe. In Kombination mit der Acetyl-, Cyan-, Carbonsäureester-, Carbonsäureamid- und Carboxylgruppe stellt sie sich in

ihrer aktivierenden Wirkung stets an die gleiche Stelle, nämlich hinter die Carboxylgruppe. In Kombination mit der Methylsulfoxy-, besonders aber der Methylsulfongruppe, übt sie eine viel stärkere Wirkung aus, die offenbar für diese Kombinationen spezifisch ist. Dieser Effekt steigt nochmals an, wenn man von der Bismethyl- zur Bisphenylverbindung übergeht. Berücksichtigt man dies, so erhält man, nach fallender Aktivierungskraft geordnet, die folgende Substituentenreihe:

$$-NO_2 > -CHO > -COCH_3 > -CN > -COOC_2H_5 > -CONH_2 > COOH > -SO_2CH_3 > -SOCH_3 > -C_6H_5.$$

Das bedeutet, daß die Wirkung der beiden Substituenten auf die Methylgruppe im wesentlichen additiv ist.

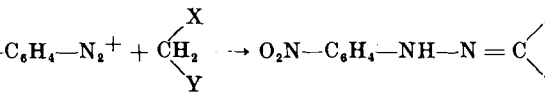
Um die Frage beantworten zu können, ob diese Substituentenreihe auch bei anderen Reaktionen der Methylverbindungen erwartet werden kann, ist zunächst eine Betrachtung der Reaktionsprodukte erforderlich.

C) Die Kupplungsprodukte

Unter Berücksichtigung der aus Tab. 1 ersichtlichen Minimal-p_H-Werte haben wir die Kupplungen präparativ durchgeführt und die Kupplungsprodukte isoliert.

1. Normale Kupplung

In den meisten Fällen reagieren die Methylenkomponenten mit p-Nitrobenzoldiazonium-fluorborat zumindest vorwiegend unter Bildung der entsprechenden p-Nitrophenylhydrazone.



Diese Bildung von Hydrazonen tritt bei der Umsetzung von Diazoniumsalzen mit Verbindungen, die eine aktive Methylengruppe enthalten, fast immer ein, wie zahlreiche, in der Literatur beschriebene Beispiele zeigen[8]). Man kann diese Reaktion daher als die normale Umsetzung bezeichnen.

Alle unter Verwendung der Aldehyd-, Keton-, Nitril- und Estergruppe möglichen Verbindungen und die Nitro- und Sulfonderivate dieser Gruppen reagieren, soweit wir sie untersucht haben, ausschließlich nach diesem Schema. Die bei der Kupplung des Nitroacetonitrils auftretenden Nebenprodukte dürften auf Verunreinigung der nur sehr schwer rein erhältlichen Ausgangssubstanz

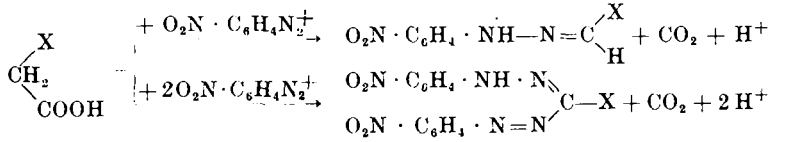
[8]) Vgl. K. H. Saunders, Aromatic Diazo-compounds, London 1949, S. 209.

zurückzuführen sein. Auch die β-Nitrosulfone, p-Tolylsulfoxynitromethan und ω-Nitroacetophenon liefern nur das normale Produkt. Das gleiche gilt für das Phenylnitromethan, welches in seiner *aci*-Form sauer gekuppelt wurde. Durch diesen Kunstgriff erreicht man eine wesentlich schnellere Umsetzung und ein reineres Reaktionsprodukt als bei der Kupplung mit der neutralen Verbindung[9]).

Die Ausbeuten an reinen Produkten betragen etwa 60—70% d. Th., bei den veränderlichen Aldehyd-Derivaten sind sie jedoch erheblich niedriger.

2. Kupplung unter Abspaltung eines Substituenten

Alle Verbindungstypen mit freier Carboxylgruppe spalten, wie schon seit langem bekannt[10]), bei der Kupplung Kohlendioxyd ab. An die Stelle der Carboxylgruppe tritt entweder ein Proton oder ein Diazoniumrest, so daß Hydrazone oder Formazyl-Verbindungen gebildet werden.



Welches der beiden Kupplungsprodukte bevorzugt entsteht, hängt z. T. vom Verbindungstyp, vor allem aber vom Kupplungs-p_H-Wert ab (vgl. Tab. 3).

Tab. 3
Kupplungsprodukte der Carbonamide und Carbonsäuren

X	—$CONH_2$			—COOH		
Y	p_H	H	Fo	p_H	H	Fo
—$COCH_3$	4—5	+++	—	5	++°	+
—NO_2	4	++	+	4	++°	+
—CN	6	++	+	6	—	+++
—COOR	7	++	+	6	—	+++
—$CONH_2$	8	++	+	6	—	+++
—COOH	6			6	—	++°
—SO_2CH_3	8	—	+++	keine Reaktion		

Zeichenerklärung siehe Tab. 1

Das mit Nitroessigsäure hauptsächlich gebildete p-Nitrophenylhydrazon des Nitroformaldehyds existiert in zwei wahrscheinlich

[9]) M. H. Gold, J. org. Chemistry **16**, 1507 (1951).
[10]) Z. B. v. Pechmann, Chem. Ber. **28**, 1695 (1895).

stereoisomeren Formen, wie sie beim entsprechenden Phenylhydrazon isoliert wurden[11]). Wir konnten das Hydrazon nicht frei von Formazylverbindung gewinnen. Wahrscheinlich zersetzt es sich langsam unter Bildung der Formazylverbindung, eine Umwandlung, die Bamberger[12]) am Phenylderivat beobachtete.

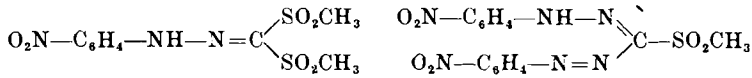
Merkwürdigerweise bilden auch eine Reihe von Carbonsäureamiden neben dem normalen p-Nitrophenylhydrazon kleine Mengen Formazylverbindung. Dieses Verhalten ist besonders auffällig, weil die Carbonsäureester- und die Nitril-Gruppe unter den gleichen Bedingungen völlig resistent sind. Da die Formazylbildung auch bei Gegenwart stark überschüssiger Amidosulfonsäure oder Harnstoff erfolgt, kann sie nicht auf die Anwesenheit freier Carbonsäure zurückgeführt werden, die eventuell durch kleine Mengen salpetriger Säure aus dem Säureamid hätte entstehen können. Eine gewisse Analogie zeigen die Anilide von cyclischen β-Ketosäuren bei der Kupplung mit Diazoniumsalzen[13]).

Ein weiterer bemerkenswerter Unterschied besteht zwischen Methylsulfon-acetonitril und Methylsulfoxyd-acetonitril: Während ersteres glatt zum erwarteten Hydrazon kuppelt, bildet das letztere unter Elimination der Sulfoxydgruppe ausschließlich die Cyanformazylverbindung.

3. Besondere Kupplungsprodukte

Daß entgegen der allgemeinen Überzeugung die β-Disulfone doch mit Diazoniumsalzen kuppeln, wurde oben schon erwähnt. Wenn man bei p_H 5—7 p-Nitrobenzoldiazoniumsalz auf β-Disulfone oder Methylsulfoxy-methylsulfonmethan im Verhältnis 1:1 einwirken läßt (wie wir das bei allen Kupplungen taten), so wird nur ein Teil der Methylenverbindung angegriffen, weil das Diazoniumsalz zur Bildung von Sekundärprodukten verbraucht wird, die gänzlich unerwartete Eigenschaften zeigen. In allen Fällen entstehen 3 Kupplungsprodukte, die sich durch ihre Löslichkeiten deutlich unterscheiden (vgl. Tab. 4).

Die eine Verbindung stellt das erwartete Hydrazon (z. B. I) dar. Beim Methylsulfoxy-methylsulfonmethan

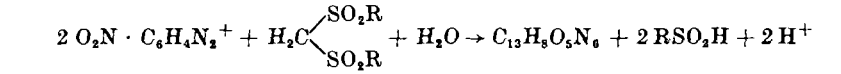


I II

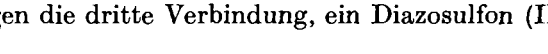
entsteht statt dessen die Formazylverbindung II unter Abstoßung der Methylsulfoxydgruppe wie beim Methylsulfoxyacetonitril.

[11]) Bamberger, Chem. Ber. **54**, 2002 (1901).
[12]) Chem. Ber. **34**, 586 (1901).
[13]) Linstead, J. chem. Soc. **1937**, 807.

Die zweite Verbindung stellt eine schwach gelbliche Substanz der Summenformel $C_{13}H_8O_5N_6$ dar. Hier haben sich zwei Diazoniumreste mit der Methylengruppe verbunden, wobei beide aktivierenden Substituenten abgespalten worden sind. Für ein β-Disulfon gilt die Gleichung

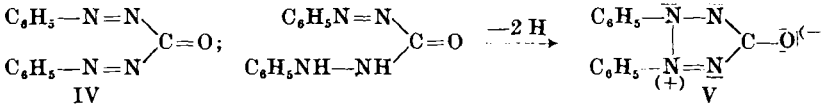


Der Sulfonrest tritt als Sulfinsäure aus und liefert unter unseren Bedingungen die dritte Verbindung, ein Diazosulfon (III)



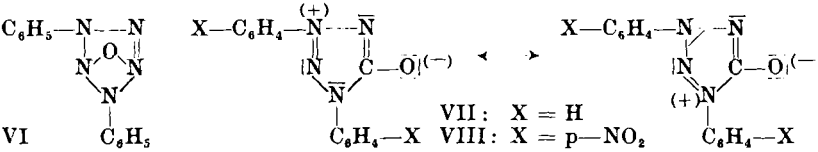
III

In ganz analoger Reaktion hat kürzlich Backer[5]) bei der Kupplung von β-Disulfonen mit Benzoldiazoniumsalz die entsprechende Verbindung $C_{13}H_{10}ON_4$ (Schmp. 157°) isoliert, die er trotz ihrer Farblosigkeit und ihres polaren Charakters nach IV formuliert.



IV V

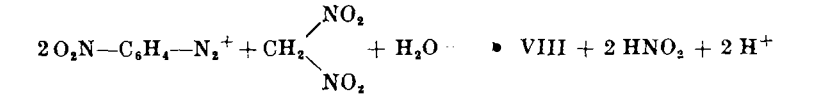
Schon 1901 glaubte Cazeneuve[14]) diese Verbindung bei der Oxydation von Diphenylcarbazon erhalten zu haben. Bamberger[15]) wies ihr jedoch auf Grund ihrer Eigenschaften die Formel V eines Oxydiphenyltetrazolium-betains zu. Diese Verbindung (Schmp. 164° unter Explosion) ist mit der Backerschen nicht identisch. Dagegen hat Busch[16]) auf gänzlich anderem Wege eine Verbindung dargestellt, die in allen Eigenschaften mit der von Backer erhaltenen übereinstimmt und — wie wir fanden — mit dieser auch keine Schmelzpunktsdepression gibt. Die Formulierung Buschs als 1,4-Diphenyl-3,5-endoxytetrazol (VI) zeigt, in ihrer modernen Form als 5-Oxy-1,3-diphenyltetrazoliumbetain (VII) geschrieben, daß sie sich von dem wesentlich instabileren Betain V nur durch die Stellung der Phenylgruppen unterscheidet.



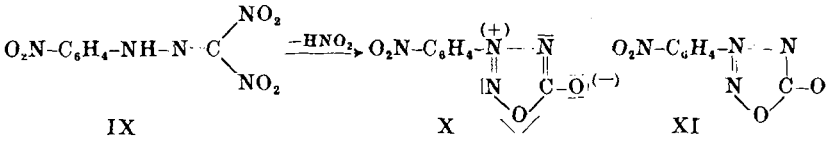
VI VII: X = H VIII: X = p—NO_2

[14]) Bl. (3) **25**, 375 (1901).
[15]) Chem. Ber. **44**, 3743 (1911).
[16]) Chem. Ber. **62**, 1454 (1929).

Unsere Verbindung $C_{13}H_8O_5N_6$, der danach Formel VIII zukommt, ist sehr schwer löslich und chemisch außergewöhnlich beständig. VIII entsteht als Nebenprodukt auch bei der Kupplung des Dinitromethans. Die beiden Nitrogruppen werden also als salpetrige Säure abgespalten.



Im wesentlichen entsteht jedoch das erwartete Hydrazon IX,



IX X XI

welches bereits bei Raumtemperatur langsam, beim Erwärmen in Lösungsmitteln rasch salpetrige Säure abspaltet und in das 3-p-Nitro-phenyl-5-oxy-oxatetrazolium-2,3,4-betain X übergeht. Diese Verbindung haben bereits Quilico[17]) und Ponzio[18]) bei der Zersetzung des Kupplungsproduktes aus p-Nitrophenyl-diazoniumsalz und Trinitromethan erhalten und nach XI formuliert.

Zum Chemismus der Kupplungsreaktion

Da neben oder an Stelle der Hydrazone bei der Kupplung noch Formazylverbindungen und andere Sekundärprodukte gebildet werden, ist die Frage zu beantworten, welche Reaktion in der Versuchsanordnung erfaßt wird, aus der die Reihe der Substituentenwirkung abgeleitet ist. Vor allem ist festzustellen, ob überall eine gleichartige Primärreaktion vorliegt.

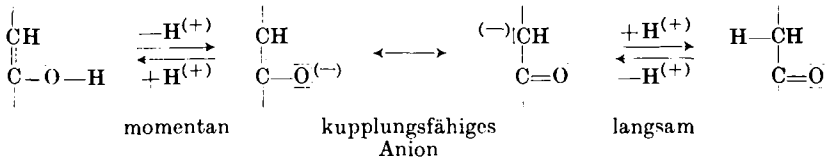
A) Die Primärreaktion

Als kupplungsfähige Form der Diazoniumverbindungen darf deren Kation angesehen werden[19]), zumal wenn, wie in unserem Falle, vornehmlich in saurem Medium gearbeitet wird. Wesentlich komplizierter liegen die Verhältnisse bei den Methylenverbindungen.

Betrachtet man zunächst die enolisierbaren Typen, so darf man die Enole mit den Phenolen vergleichen und mit Sicherheit

[17]) Gazz. chim. ital. **62**, 912 (1932).
[18]) Gazz. chim. ital. **63**, 484 (1933).
[19]) Pütter, Angew. Chem. **63**, 188 (1951).

annehmen, daß die Kupplung über das Enolat-ion verläuft, da nachgewiesen ist, daß das Phenolat-ion in Reaktion tritt[19]).



Für die Kupplungsgeschwindigkeit des Enols ist also lediglich seine Acidität verantwortlich, da das reagierende, mesomere Anion momentan nachgeliefert wird wie bei jeder O-H-aciden Verbindung. Da das gleiche Ion auch durch Abdissoziation eines Protons aus der C-H-Form entsteht, muß die Kupplung prinzipiell auch aus der C-H-Form möglich sein. Hier ist jedoch die Kupplungsgeschwindigkeit nicht nur von der Acidität der C-H-Form (die stets kleiner als die der Enolform ist), sondern auch von der Dissoziations-Geschwindigkeit der C-H-Form abhängig. Die Tautomerenpaare Keto-Enol sowie *pseudo*-Nitro-*aci*-Nitro u. a. sind solche typische sekundäre bzw. primäre Säuren, wie sie Lewis[20]) in einer wenig beachteten, aber bedeutsamen Untersuchung genannt hat.

Dieser Deutung scheint zu widersprechen, daß nach Dimroth[21]) von keto-enol-Desmotropen, die unter den Kupplungsbedingungen keine Umwandlung erleiden, nur die Enolform genügend rasch kuppelt. Aber gerade diese Typen müssen infolge ihrer minimalen Umlagerungsgeschwindigkeit eine kleine C-H-Acidität und vor allem eine sehr geringe C-H-Dissoziationsgeschwindigkeit aufweisen. Unsere Vorstellungen werden durch Ergebnisse von Gold und Levine[22]) gestützt. Nach ihnen kuppeln Nitrosulfonsäuren

wie erwartet[23]) in der *aci*-Form XIIb rasch und glatt, aber auch die *pseudo*-Form XIIa kuppelt infolge der hohen C-H-Acidität[24])

[20]) J. Am. chem. Soc. **61**, 1886 (1939).
[21]) Chem. Ber. **40**, 2409 (1907).
[22]) J. org. Chemistry **16**, 1507 (1951).
[23]) Hantzsch, Chem. Ber. **32**, 3137 (1899); K. H. Meyer, Chem. Ber. **47**, 2374 (1914).
[24]) Vgl. Turnbull und Maron, J. Am. chem. Soc. **65**, 212 (1943).

ebenfalls, allerdings langsamer und weniger glatt, da das reaktive Ion nur allmählich nachgebildet wird.

Wir glauben, daß man diese Vorstellungen im Prinzip auf alle kupplungsfähigen Methylenverbindungen übertragen darf. Es sind also nicht nur Verbindungen, welche Prototropie zeigen, zur Kupplung befähigt, sondern auch solche mit reiner C-H-Acidität, wie z. B. β-Disulfone, wenn nur ihre Acidität genügend hoch und die Ionisations-Geschwindigkeit genügend groß sind.

Diese Darlegungen lassen erkennen, daß die beobachtete „Aktivität" gewisser Methylenverbindungen eine komplexe Größe ist, die sich mindestens aus den folgenden Faktoren aufbaut:

1. Acidität der C-H-Form.
2. Dissoziationsgeschwindigkeit der C-H-Form.
3. Gehalt an Enolform.
4. Acidität der Enolform.

Die Wirkung eines Substituenten setzt sich aus unterschiedlichen Beiträgen der einzelnen Faktoren zusammen. Nach dem Gesagten erscheint die primäre Kupplung als Reaktion des Diazoniumions mit dem mesomeren Anion der Methylen-verbindung aus der Carbeniatgrenzformel heraus:

Diese Reaktion liegt der gefundenen Substituentenreihe zugrunde, zumal die zunächst entstehenden Azoverbindungen schon gefärbt sind und durchaus stabil sein können, wie Untersuchungen an den Nitrosulfonsäuren XII zeigen[22,25]).

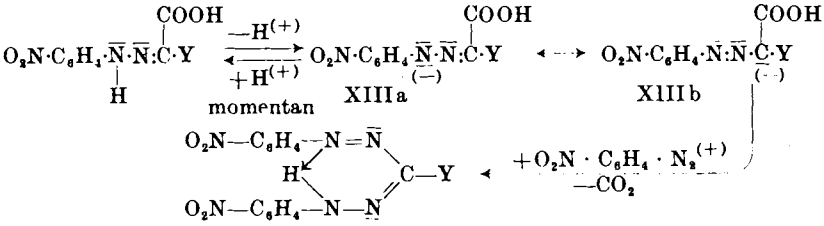
B) Die Folgereaktionen

Als wichtigste Folgereaktion tritt die Bildung von Formazylverbindungen ein. Da die Kupplung stets mit äquivalenten Mengen Diazoniumsalz und Methylenverbindung durchgeführt wurde, muß das gebildete Hydrazon unter Abstoßung eines Substituenten rascher weiterkuppeln als die Methylenverbindung selbst.

Da Phenyl-methylhydrazone nicht zur Formazylverbindung weiterkuppeln[26]), ist zu folgern, daß die rasche Formazylkupplung

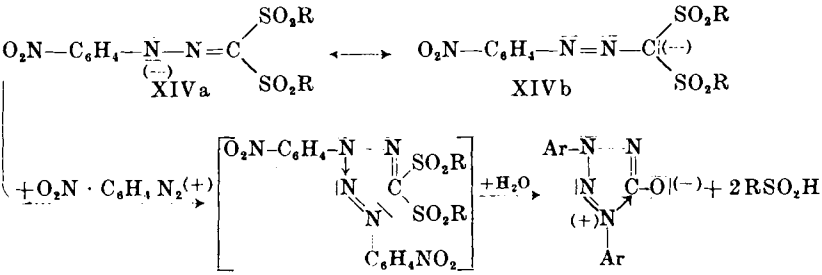
[25]) Busch, Schmidt, J. prakt. Chem. **131**, 182 (1931).
[26]) v. Pechmann, Chem. Ber. **27**, 1680 (1894).

auf der momentan dissoziierenden, schwach aciden N-H-Bindung beruht; z. B.:



Diese Formulierung macht auch die starke p_H-Abhängigkeit der Formazylbildung verständlich (vgl. Tab. 3).

Die merkwürdige Bildung der schwefelfreien Tetrazolium-Verbindungen aus den β-Disulfonen erfolgt durch nochmalige Kupplung des zunächst gebildeten p-Nitrophenylhydrazono-disulfons, wie der Versuch zeigt.



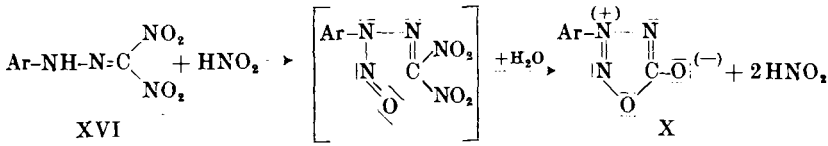
Die Kupplung muß dabei — im Gegensatz zu der vorher betrachteten Formazylbildung — aus der Grenzformel XIVa heraus zu dem nicht isolierten Tetrazen XV führen. Derartige Tetrazene hat Busch[27]) als sehr instabile Verbindungen bei der Kupplung der Aldehydhydrazone fassen können. In unserem Falle erfolgt Stabilisierung zum Oxytetrazoliumbetain, wobei die beiden Sulfongruppen anionisch abgespalten werden müssen.

Eine interessante Mittelstellung nimmt das Hydrazon des Methylsulfoxyd-methylsulfonmethans ein; indem es aus beiden XIVa und XIVb entsprechenden Grenzformeln heraus reagiert, kuppelt es sowohl zum Oxytetrazoliumbetain als auch zur Formazylverbindung.

Auch beim Dinitromethan erfolgt die Bildung von XIII auf dem gleichen Wege. Aber auch die Selbstzersetzung des Hydrazones

[27]) J. prakt. Chem. **131**, 182 (1931).

XVI zu dem Oxatriazolderivat X scheint analog zu verlaufen, indem das Hydrazon XVI mit sich bildender salpetriger Säure kuppelt und dieses Produkt sich wie XV stabilisiert.



XVI X

Vergleich mit anderen Substituentenreihen

Da die Reaktivität der Methylenverbindungen, wie oben gezeigt, eine komplexe Größe ist, läßt sich unsere Reihe der Substituentenwirkung nur auf solche Reaktionen übertragen, deren Chemismus der Azokupplung gleicht. Es ist z. B. fraglich, ob man bei radikalischem Angriff auf die Methylenverbindungen die gleiche Reihenfolge erhält. Wir untersuchen daher z. Z. dieses Problem. Dagegen unterliegen aldolartige Kondensationen, die wie die Azokupplung ebenfalls über das Anion der Methylenverbindung laufen, der gleichartigen Substituentenwirkung. So erhält Sachs[28]) für die Kondensation mit p-Nitrosodimethylanilin in Abhängigkeit von der Stärke des basischen Kondensationsmittels die Reihe 1, und Pratt und Werble[29]) aus der Kondensationsgeschwindigkeit mit aromatischen Aldehyden Reihe 2. Lediglich Cyan- und Acetylgruppe treten in diesen beiden Fällen im Vergleich mit unserer Reihe vertauscht auf.

1. $NO_2 \sim CN > COCH_3 > COOR > CONH_2 > C_6H_5$
2. $NO_2 > CN \geq COCH_3 > COOR > C_6H_5$
3. $NO_2 \gg CO \gg CN > CONH_2 \gg COO^- > C_6H_5$
4. $CN > COR > COOR > COOH > CONH_2 > COO^{(-)}$

Selbst Reaktionen, die unter Protonabspaltung nur an der Methylenkomponente verlaufen, wie der Austausch gegen schweren Wasserstoff[30]) (Reihe 3) oder die Racemisierungsgeschwindigkeit tertiärer optisch aktiver Verbindungen[31]) (Reihe 4), unterliegen im wesentlichen der gleichen Substituentenwirkung. Dagegen ist verständlich, daß die Reihen Arndts[32]) für die protonenlockernde

[28]) Chem. Ber. **33**, 961 (1900).
[29]) J. Am. chem. Soc. **72**, 4638 (1950).
[30]) Bonhoeffer, Geib und Reitz, J. chem. Physics **7**, 664 (1939).
[31]) Ingold, Shoppee, Thorpe, J. chem. Soc. **1926**, 1477.
[32]) Liebigs Ann. Chem. **499**, 228 (1932); Liebigs Ann. Chem. **521**, 95 (1936); Chem. Ber. **74**, 423 (1941); J. chem. Soc. **1935**, 1.

Wirkung und die Enolisierungstendenz infolge des Zusammenwirkens beider Effekte nur bruchstückweise auftreten.

Den Farbenfabriken Bayer verdanken wir die Überlassung von Chemikalien und eine Reihe von Analysen.

Beschreibung der Versuche

A) Ermittlung des Reaktivitätsgrades der Methylenverbindungen

Etwa 10 mg Methylenverbindung werden in 10 ccm Methanol gelöst und 50 ccm Pufferlösung vom gewünschten p_H-Wert zugegeben. (p_H 2,2-3-4- usw. bis 8 Zitronensäure-Phosphatpuffer nach Mc. Ilvaine, d'Ans und Lax Taschenbuch f. Chem. (1943), S. 1592, Spalten A u. B sind vertauscht! p_H 9 und 10 Universalpuffer nach Theorell u. Stenteegen, Biochem. Z. **299**, 416 (1938), p_H 13 = n/10 NaOH). Man setzt 10 ccm einer 0,05 mol. Lösung von p-Nitrobenzoldiazonium-fluorborat zu und vergleicht die Ansätze nach 1 Min. gegen eine Blindprobe des gleichen p_H-Wertes. Die eingetretene Reaktion macht sich durch Gelbfärbung bzw. gefärbte Trübung oder gefärbten Niederschlag bemerkbar. Als Maß für die Reaktivität wählt man die Lösung, bei der diese Erscheinungen gerade noch deutlich wahrnehmbar sind.

B) Präparative Kupplung der Methylenverbindungen mit p-Nitrobenzoldiazonium-fluorborat (DS)

Allgemeines Verfahren.

Die Methylenverbindungen (0,5 bis 3 g) werden meist bei Raumtemperatur im Molverhältnis 1:1 mit dem Diazoniumsalz unter starkem Rühren gekuppelt. Die wäßrige oder 50-proc. methanolische Lösung der Komponente wurde mit Essigsäure bzw. Natriumacetat, evtl. auch mit Pufferlösung (s. o.) auf den gewünschten p_H-Wert gebracht und mit dem festen Diazoniumsalz versetzt. Unbeständige oder harzige Produkte liefernde Methylenverbindungen wurden in Wasser, Alkohol oder Aceton gelöst und diese Lösung zur wäßrigen Diazoniumsalzlösung gegeben. Es wurde stets bis zum völligen Ausfallen des Niederschlages (wenige Minuten bis einige Stunden) gerührt, wobei bisweilen die Reaktion durch Zusatz von Natriumacetat vervollständigt wurde. Schmelzpunkte nach Kofler korrigiert.

1. Nitrophenylhydrazone

Die folgende Tab. 4 enthält die bisher unbekannten p-Nitrophenylhydrazone, hellgelbe bis tiefgelbe Substanzen, die sich mit Alkali rot, mit konz. Schwefelsäure orangegelb färben. Mit diesen Farbreaktionen läßt sich auf Abwesenheit von Formazylverbindungen prüfen. Hydrazone der Formel $Ar{-}NH{\cdot}N{=}C\begin{matrix}NO_2\\X,\end{matrix}$, die meist unter Zersetzung schmelzen, geben nach allen bekannten Modifikationen der Dumas-Methode um 0,6 bis 0,9% zu tiefe Stickstoffwerte (vgl. Tab. 4). Nur durch Kjeldahlbestimmung nach vorheriger Reduktion mit Jodwasserstoffsäure wird der gesamte Stickstoff gefunden[33]).

[33]) Diese Ergebnisse verdanken wir dem mikroanalyt. Laboratorium A. Bernhardt, Mülheim (Ruhr).

Tab. 4. p-Nitrophenylhydrazone

p-Nitrophenylhydrazone aus	Kuppl. p_H	Umkrist. aus	Ausb. %	Schmp.[6]	Formel	Ber. C	Gef. C	Ber. H	Gef. H	Ber. N	Gef. N
Nitroaceton	3	Acetonitril	59	161/2Z.	$C_9H_8O_5N_4$	42,86	43,04	3,20	3,26	22,22	21,42[1])
Nitroacetonitril	3	Alkohol[3])	59[2])	162/3	$C_8H_5O_4N_5$	40,85	40,79	2,14	2,18	29,78	29,05
Nitroacetamid	4	Dioxan	66	198 Z.	$C_8H_7O_5N_5$	37,95	38,45	2,79	3,05	27,66	27,13[4])
Methylsulfonnitromethan	5	Chloroform	35	185	$C_8H_8O_6N_4S$	33,34	33,39	2,80	2,98	19,44	18,59[5])
p-Tolylsulfonnitromethan	3	Alkohol	22	190/1	$C_4H_2O_6N_4S$	46,15	46,57	3,32	3,22	15,38	14,81
p-Tolylsulfoxynitromethan	3	Chloroform	43	169/71	$C_{14}H_{12}O_5N_4S$	48,27	48,27	3,47	3,64	16,09	15,45[6])
Formylaceton	3—4	Alkohol/ Dioxan	17	175 Z.	$C_{10}H_9O_4N_3$	51,06	51,40	3,86	4,00	17,87	17,57
Formylacetonitril	1	Alkohol	11	148/50	$C_9H_6O_3N_4$					25,68	25,39
Malonsäuredinitril	5	Alkohol	70	212/15	$C_9H_5O_2N_5$	50,23	50,25	2,34	2,50	32,55	32,23
Cyanacetamid	6	Nitrobenzol	56	~280 Z.	$C_9H_7O_3N_5$	46,36	46,71	3,03	3,01	30,03	29,64
Malonsäurediäthylester	6	Alkohol	71	81	$C_{13}H_{11}O_6N_3$	50,47	50,85	4,89	4,85	13,59	13,66
Malonsäureäthylesteramid	7	Essigester	36	210/12	$C_{11}H_{12}O_5N_4$	47,14	47,35	4,32	4,45	20,00	20,01
Methylsulfonaceton	7	Alkohol/ Acetonitril	70	198/200	$C_{10}H_{11}O_5N_3S$	42,10	42,30	3,89	3,95	14,73	15,06
Methylsulfonacetonitril	5—6	Acetonitril	63	256 Z.	$C_9H_8O_4N_4S$	40,31	40,25	3,01	3,15	20,89	20,69
Methylsulfonessigsäure-äthylester	8—9	Isoamyl-äther	79[2])	174/5	$C_{11}H_{13}O_6N_3S$					13,33	13,00[7])

[1]) Nach Kjeldahl 22,50% N. [2]) Rohausbeute. [3]) Nach Chromatographie. [4]) Substanz ist mit etwas Formazylverb. verunreinigt.
[5]) Ber. S 11,12, Gef. S 11,02. [6]) Ber. S 9,20, Gef. S. 9,12; Ber. O 22,97, Gef. O 22,73. [7]) Ber. S 10,15, Gef. S 10,05.

Tab. 5. Formazyl-

p,p'-Dinitroformazyl-	Kuppl. p_H	Umkrist. aus	Ausb. %	Schmp. °C
-carbonsäurenitril (aus Cyanessigsäure oder Methylsulfoxyacetonitril[3])	6	Benzol	97[1])	247/8
-carbonsäureäthylester (aus Malonsäuremonoäthylester)	8—9	Benzol/ Petroläther	52[1])	202/04
-carbonsäureamid (aus Malonsäuremonamid)	6	Acetonitril (CH_2Cl_2)/ Petroläther	89[1])	250
-methylsulfon (aus Methylsulfonacetamid)	8	Chloroform/ Petroläther	54	237/38

[1]) Rohausbeute; [2]) Ber. O 18,80, Gef. O 18,78; [3]) 77% Rohausbeute; [4]) Ber. S 8,17, Gef. S 8,05.

II. Formazylverbindungen

Die obenstehende Tab. 5 enthält die bisher unbekannten Formazylverbindungen, die nur schwer analysenrein zu erhalten sind. Sie lösen sich rot bis violett in konz. Schwefelsäure und violett bis blau in alkoholischer Natronlauge. Die Ausbeuten sind infolge der molaren Verhältnisse (s. o.) auf eingesetztes Diazoniumsalz berechnet.

III. Bildung mehrerer Reaktionsprodukte

a) Kupplung des Bis-methylsulfon-methans.

Eine Aufschlämmung von 4,8 g DS in 200 ccm Wasser wird unter Rühren mit 3,5 g Bis-methylsulfon-methan, gelöst in 50 ccm Aceton, und 20 ccm 2n-Natriumacetatlösung versetzt. Nach 20 Min. werden nochmals 20 ccm Acetatlösung zugegeben und der gelbe Niederschlag nach weiteren 15 Min. abgesaugt. $p_H = 6$. Das Reaktionsprodukt (4,8 g) läßt sich in 3 Anteile zerlegen:

Es wird mit 2×50 ccm siedendem Alkohol ausgezogen (Anteil A). Der Rückstand (2,8 g) wird mit 80 ccm 2n-Natronlauge 30 Min. gerührt, wobei ein Teil mit roter Farbe in Lösung geht (Anteil B). Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und getrocknet (Anteil C).

p-Nitrophenyldiazomethylsulfon (Anteil A).

Aus der erhaltenen Lösung fallen 1,5 g orangegelbe Nadeln aus. Aus Alkohol Schmp. 136—137° (Zers.).

Die gleiche Verbindung entsteht aus Natriummethylsulfinat und DS: 2 g DS in 150 ccm 2n-Essigsäure und 50 ccm Natriumacetatlösung werden mit 0,9 g Natriummethylsulfinat in 50 ccm Wasser versetzt. Die gelben Flocken (1,8 g = 93% d. Th.) geben aus Alkohol orangegelbe Nadeln. Schmp. und Mischschmp. mit obiger Verbindung 138—139° (Zers.).

Die alkoholische Lösung färbt sich mit β-Naphthol- oder H-Säure rot, mit Natronlauge grün.

p-Nitrophenylhydrazono-bismethylsulfon-methan (Anteil B).

Aus der roten, alkalischen Lösung fallen beim Ansäuern 1,5 g eines gelben Niederschlags aus, der aus Acetonitril 1,1 g gelbliche Kristalle vom Schmp. 241—242° liefert.

$C_9H_{11}O_6N_3S_2$	Ber.	C 33,64	H 3,45	N 13,08	S 19,96
	Gef.	» 34,05	» 3,47	» 13,04	» 20,17

verbindungen

Formel	Ber. C	Gef. C	Ber. H	Gef. H	Ber. N	Gef. N
$C_{14}H_8O_4N_7$	49,55	50,12	2,67	2,75	28,90	27,69 [2])
$C_{15}H_{14}O_6N_6$	49,74	49,49	3,65	3,62	21,76	21,67
$C_{14}H_{11}O_6N_7$	47,06	47,43	3,10	3,30	27,44	25,88
$C_{14}H_{12}O_6N_6S$	42,85	41,61	3,08	3,01	21,42	20,18 [4])

1,3-Bis-p-nitrophenyl-5-oxy-tetrazolium-betain (VIII, Anteil C)

Der Rückstand (1,15 g) liefert aus Acetonitril 0,8 g schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 259—261° (vorher leichte Sublimation). Mäßig löslich in Chloroform, Aceton, Essigester, Acetonitril und Dioxan. Schwer löslich in Alkohol und Benzol. Durch heiße konz. Salzsäure erfolgt kein Angriff. Aus heißer konz. Schwefelsäure mit Wasser unverändert fällbar, heiße konz. KOH erzeugt eine schwache Grünfärbung der ungelösten Substanz.

$C_{13}H_8O_5N_6$ Ber. C 47,57 H 2,46 N 25,61
Gef. » 47,81 » 2,69 » 25,56

b) Kupplung des Bis-aethylsulfon-methans

Zu 2,37 g DS in 200 ccm Wasser werden unter Rühren 2 g Bis-aethylsulfonmethan in 50 ccm Aceton und 25 ccm 2n-Natriumacetat gegeben. Nach 20 Min. lassen sich 2,1 g eines orangegelben Niederschlages abfiltrieren. Man zieht mehrfach mit heißem Alkohol aus, wobei ein Rückstand bleibt (0,4 g), der aus Acetonitril bei 258—259° schmilzt und mit VIII keine Schmelzpunktsdepression zeigt. Die aus der alkalischen Lösung erhaltenen Kristalle werden mit 50 ccm 1n-Natronlauge verrührt, wobei ein Teil (Anteil A) ungelöst zurückbleibt, ein Teil mit roter Farbe in Lösung geht (Anteil B).

p-Nitrophenyldiazo-aethylsulfon (Anteil A)

Die von Natronlauge nicht gelöste Verbindung (0,4 g) erhält man aus Alkohol in orangegelben Kristallen vom Schmp. 131° (Zers.). Es verhält sich genau wie das oben beschriebene Diazosulfon.

p-Nitrophenylhydrazono-bisaethylsulfon-methan (Anteil B)

Beim Ansäuern der alkalischen Lösung fallen 0,6 g eines hellgelben Niederschlages aus. Aus Alkohol schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 145—146°.

$C_{11}H_{15}O_6N_3S_2$ Ber. N 12,03 Gef. N 11,90

c) Kupplung des Bis-phenylsulfonmethans

Zu 1,6 g DS in 200 ccm Wasser werden 10 ccm 2n-Natriumacetatlösung und 2 g Bis-phenylsulfonmethan in 50 ccm Aceton zugesetzt. Nach 15 Min. lassen sich 2,1 g eines orangeroten Niederschlages absaugen. Das Rohprodukt wird mit 30 ccm, dann 10 ccm Alkohol ausgekocht (Anteil A). Der Rückstand (1,1 g) wird mit 25 ccm Alkohol und 25 ccm 2n-Natronlauge verrührt, wobei eine rote Lösung entsteht (Anteil B) Der Rückstand wird mit 50-proc. Alkohol gewaschen und getrocknet (Anteil C).

p-Nitrophenyl-diazophenylsulfon (Anteil A)

Aus der alkoholischen Lösung fallen 0,4 g orangefarbene Kristalle vom Schmp. 133° aus. Sie sind identisch mit einem aus benzolsulfinsaurem Natrium und DS hergestellten Präparat[34]).

p-Nitrophenylhydrazono-bisphenylsulfon-methan (Anteil B)

Aus der alkoholischen Lösung fallen beim Ansäuern 0,7 g schwach gelbe Kristalle. Aus Acetonitril Schmp. 231°.

$C_{19}H_{15}O_6N_3S_2$ Ber. N 9,43 S 14,39
Gef. » 9,46 » 14,44

Anteil C. Aus Acetonitril Schmp. und Mischschmp. mit VIII 258—259°. 0,3 g.

d) Kupplung des Methylsulfoxy-methylsulfonmethans

3,16 g der Komponente, gelöst in 50 ccm 2n-Natriumacetatlösung läßt man eine Stunde mit 4,8 g DS in 200 ccm Wasser reagieren. p_H 6,7. Man erhält 3,5 g eines orangeroten Pulvers. Es wird fünfmal mit 50 ccm Benzol in der Kälte ausgezogen (Anteil A) und der Rückstand (1,7 g) mit Alkohol/2n-Natronlauge I:1 behandelt. Es entsteht eine dunkelblaue Lösung (Anteil B). Der Rückstand (0,9 g) schmilzt aus Acetonitril bei 258° und ist ebenfalls identisch mit VIII.

p-Nitrophenyldiazo-methylsulfon (Anteil A)

Aus den Benzollösungen wurden nach Ausschütteln mit Natronlauge und Wasser mit Petroläther 0,9 g eines gelben Pulvers gefällt. Aus Alkohol Schmp. 136—137°, identisch mit dem oben beschriebenen Diazosulfon.

p,p'-Dinitroformazylmethylsulfon (Anteil B)

Durch Ansäuern der dunkelblauen Lösung erhält man 0,6 g eines roten Niederschlages. Dieser wird in 400 ccm Chloroform gelöst, durch ein kurzes Aluminiumoxyd-Rohr filtriert und die Verbindung mit Petroläther ausgefällt. Wiederholung der Operation aus Methylenchlorid gibt feine, dunkelrote Kristalle vom Schmp. 237—238°. Die Verbindung ist identisch mit der aus Methylensulfonacetamid gewonnenen (vgl. Tab. der Formazylverbindungen).

e) Kupplung des Dinitromethans

4,5 g Kaliumdinitromethan in 200 ccm Wasser läßt man mit 7,2 g DS in 600 ccm 2n-Essigsäure 30 Min. reagieren (p_H 3). Man erhält 4,4 g Kupplungsprodukt. Dieses wird mit 130 ccm Benzol verrührt. Die Benzollösung wird mit 65 ccm 1n-Natronlauge ausgeschüttelt. Rote, alkalische Lösung (Anteil A). Benzollösung = Anteil B. Der in Benzol unlösliche Anteil (0,4 g) schmilzt aus Acetonitril bei 258—259° und ist ebenfalls identisch mit VIII.

p-Nitrophenyl-hydrazono-dinitromethan (Anteil A)

Beim Ansäuern der alkalischen Lösung erhält man 2,9 g orangegelbe Kristalle vom Schmp. 120—125° (Zers.). Die Substanz verpufft auf dem Spatel und zersetzt sich in der Kälte langsam, beim Erwärmen im Lösungsmittel rasch unter Stickoxydentwicklung, wobei es in die nachfolgende Verbindung übergeht.

3-p-Nitrophenyl-5-oxy-oxatriazolium-2,3,4-betain (X) (Anteil B)

Aus den benzolischen Lösungen fallen mit Petroläther 0,6 g schwach gelbliche Kristalle, die aus Alkohol bei 164° schmelzen (Lit. 166°[35])).

$C_7H_4O_4N_4$ Ber. N 26,93 Gef. N 26,49

[34]) Hantzsch, Chem. Ber. **30**, 315 (1897).
[35]) G. Ponzio, Gazz. chim. ital. **63**, 484 (1933).

Ein neuer Weg zur Synthese von alkylierten Azulenen[1])

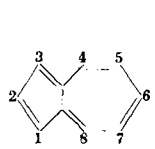
Von *Horst Pommer*

(Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Braunschweig)

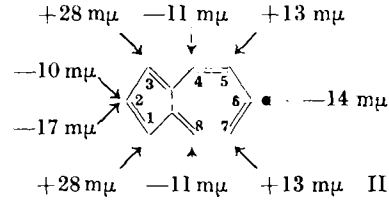
(Eingelaufen am 5. Dezember 1952)

(Mit 6 Figuren im Text)

Für die natürlich vorkommenden Azulene gestaltet sich die Aufklärung der Konstitution besonders schwierig, da es nicht gelingt, durch Abbau Einblicke in das Molekül zu erhalten. Durch die Arbeiten von L. Ruzicka[2]) und durch die Synthese des den Azulenen zugrunde liegenden Ringsystems (I) von A. St. Pfau und Pl. A. Plattner[3]) wurden die ersten entscheidenden Kenntnisse über den Aufbau der Azulene gewonnen.



I



II

Der Feinbau der meisten natürlichen Azulene ist uns jedoch bis heute unbekannt. Von den 8 untereinander verschiedenen in der Natur aufgefundenen Azulenen[4]) konnte die Konstitution des Vetiv-azulens (2-Isopropyl-4,8-dimethyl-azulen) durch Totalsynthese geklärt werden. In ihrer Konstitution gesichert sind weiter das Guaj-azulen und das Isoguaj-azulen als 1,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen resp. 2,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen, deren eindeutige Synthese kürzlich F. Šorm[5]) gelang. Für die restlichen 5 Azulene, das Cham-azulen (aus Chamomilla matricaria), das

[1]) 1. Mitt. H. Pommer, Naturwissenschaften **39**, 44 (1952); Mitt. dtsch. pharmaz. Ges. **285**, 52 (1952) sowie Habilitationsschrift, Techn. Hochsch. Braunschweig (1952).

[2]) L. Ruzicka u. E. A. Rudolph, Helv. chim. Acta **9**, 120 (1926); **14**, 1104, 1122 (1931).

[3]) Helv. chim. Acta **19**, 858 (1936).

[4]) Das Elem-azulen ist sehr wahrscheinlich als ein Gemisch von Vetiv- und Guaj-azulen anzusprechen, vgl. W. Treibs, Liebigs Ann. Chem. **576**, 110 (1952) und N. A. Sörensen u. F. Hougen, Acta. chem. scand. **2**, 447 (1948).

[5]) F. Šorm, J. Gut, J. Hlavnička, J. Kučera u. L. Šedivý, Collect. czecho-slov. chem. Commun. **16**, 168 (1951); F. Šorm, J. Kučera u. J. Gut, ebenda **16**, 184 (1951).

Lactar-azulen und einen Aldehyd der Azulenreihe, das Lactaroviolin (beide aus Lactarius deliciosus), das Pyreth-azulen (aus Pyrethrosin) und das grüne Verd-azulen, ist die Frage der Verteilung der Alkylgruppen noch offen. Besonders das pharmakologisch wirksame Chamazulen ist in diesem Zusammenhange Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen[6]). Allein alle bis heute synthetisierten Azulene sind weder mit ihm noch mit einem anderen der konstitutionell unbekannten Azulene identisch.

Die Auswertung der systematischen Arbeiten — vornehmlich von Pl. A. Plattner und Mitarbeitern[6]) — über Zusammenhänge zwischen Lichtabsorption und Konstitution der Azulene (Plattnersche Regel) erlaubt uns jedoch durch einfache Überlegungen Rückschlüsse auf die mutmaßliche Konstitution der natürlichen Azulene. Die Plattnersche Regel kann vereinfacht durch das Schema II wiedergegeben werden (ausführlich vgl. [6])).

In II ist eingezeichnet, um wieviel mμ sich die Banden des Spektrums im sichtbaren Bereich gegenüber denen des Azulengrundkörpers (Hauptmaximum 579 mμ) bei Hinzutreten eines Substituenten verschieben. Bei Alkylierung in 2-Stellung tritt oft Verdoppelung der Banden auf. Die Größe des Substituenten übt meist keinen Einfluß auf die Lage der Absorptionsmaxima aus; entscheidend ist der Ort der Substitution.

Betrachten wir von den in der Natur vorkommenden blauen, pharmakologisch wirksamen Azulenen der Summenformel $C_{15}H_{18}$ das Cham-, Guaj- und Lactar-azulen, so finden wir für alle drei sehr ähnliche Absorptionsspektren im Bereich zwischen 500 und 750 mμ. Da die Konstitution des Guaj-azulens als die eines 1,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulens bewiesen ist, dürfen wir annehmen, daß auch das Cham- und das Lactar-azulen zwei Methyl-gruppen und eine Isopropyl-gruppe in einer entsprechenden Verteilung am Azulenringsystem aufweisen; also entweder in 1,4,7-, in 1,5,8-, in 1,7,8- oder in 1,4,5-Stellung.

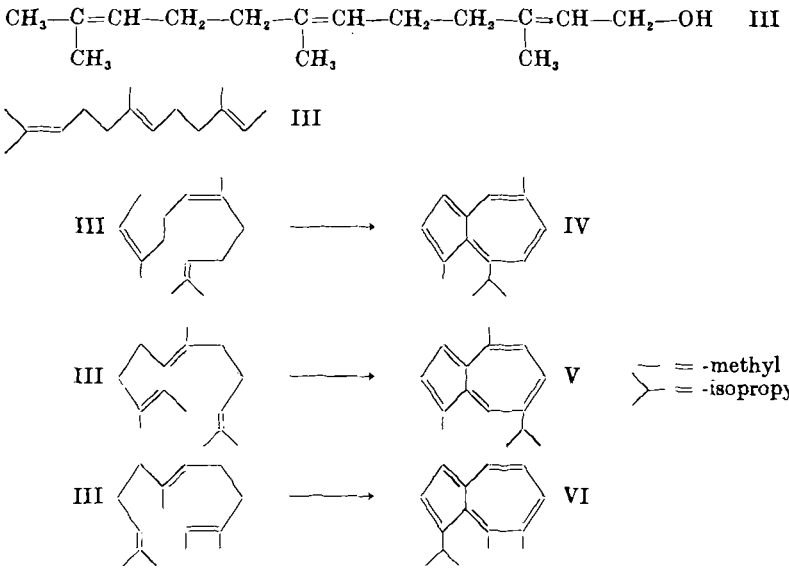
Durch die Arbeiten von L. Ruzicka[2]) sind die genetischen Zusammenhänge der natürlichen Azulene mit den Sesquiterpenen bewiesen und wir können mit größter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß die Isoprenregel (Farnesol-Hypothese von L. Ruzicka[7]) auch hier gültig ist.

Denken wir uns Azulene mit der eben abgeleiteten Verteilungsmöglichkeit von zwei Methyl- und einer Isopropyl-gruppe durch

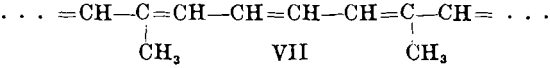
[6]) Vgl. die Übersichtsreferate von H. Pommer, Angew. Chem. **62**, 281 (1950) und A. J. Haagen-Smit, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] **V**, 40 (1948).

[7]) L. Ruzicka, „Über Konstitution und Zusammenhänge in der Sesquiterpenreihe", Berlin 1928.

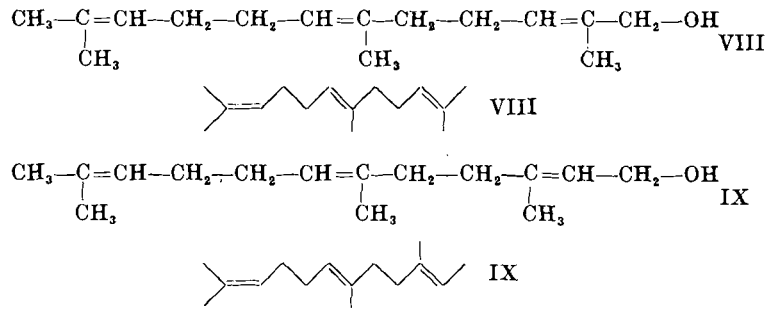
Cyclisierung und Dehydrierung einer regelmäßig gebauten 3-Isoprenkette vom Typus des Farnesols (III) gebildet, so lassen sich nur noch 3 Azulene konstruieren.



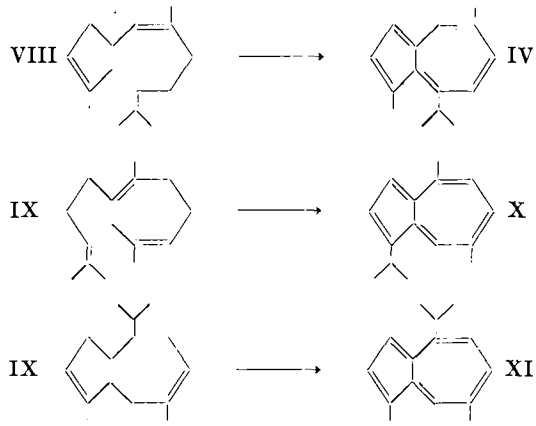
Aus der Chemie der Carotinoide wissen wir, daß die Aneinanderlagerung der Isoprenreste auch „unregelmäßig" erfolgen kann, wie im Mittelteil der Carotine (VII).



Für die „unregelmäßige" Aneinanderlagerung von 3 Isoprenresten gibt es zwei Möglichkeiten (VIII und IX).



Durch Cyclisierung und Dehydrierung dieser beiden „unregelmäßigen" 3-Isoprenketten lassen sich nochmals 3 blaue Azulene aufbauen, von denen eines mit IV identisch ist.



Es verbleiben somit 5 Möglichkeiten für die Konstitution des Cham-, Guaj- und Lactar-azulens. Da das 1,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen (V) mit dem Guaj-azulen identisch ist und das 1-Isopropyl-4,7-dimethyl-azulen*) (X) bereits von Th. Wagner-Jauregg, H. Arnold und F. Hüter[8]) dargestellt wurde und sich nicht mit einem der natürlichen Azulene als gleich erwiesen hat, kommen für die Konstitution des Cham- und des Lactar-azulens nur noch die Strukturen eines 1,5-Dimethyl-8-isopropyl-azulens (IV), eines 1-Isopropyl-7,8-dimethyl-azulens (VI) und eines 1,7-Dimethyl-4-isopropyl-azulens (XI) in Frage.

Warum ist es trotz der großen Zahl von Arbeiten[6]), die sich mit der Synthese von Azulenen und speziell mit Versuchen zur Darstellung der natürlichen blauen Azulene befaßten, bis heute nicht gelungen, diese 3 Azulene herzustellen? Diese Frage kann auch allgemeiner gestellt werden: warum sind bislang totalsynthetisch kaum Azulene mit einer Alkylsubstitution in 1,5-, in 5,8-, in 1,4,7-, in 1,5,8- und in 1,7,8-Stellung in reiner Form gewonnen worden?

Das Studium der bislang benutzten Synthesemethoden gibt uns die Antwort. Die fruchtbarste und sehr allgemein anwendbare Methode zur Synthese von Azulenen ist die der Ringerweiterung

*) Wie weiter unten ausgeführt wird, ist die Einheitlichkeit dieses Azulens, dessen Synthese mit Hilfe der Diazoessigestermethode durchgeführt wurde, nicht über jeden Zweifel erhaben. Die Konstitutionsformel X kann daher nur bedingt ausgeschlossen werden.

[8]) Chem. Ber. **75**, 1293 (1942).

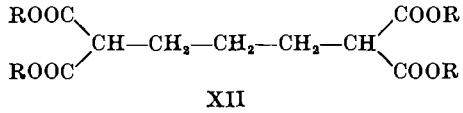
entsprechend substituierter Indane mit Hilfe von Diazoessigester nach Buchner[6]). Bei diesem Verfahren — und das gilt auch für weitere Methoden der Ringerweiterung, so primärer alicyclischer Amine nach Demjanoff und cyclischer Ketone mittels Diazomethan — verläuft die Ringerweiterung oft nicht einheitlich, und es entstehen in der Folge Azulengemische, die sich nur schwierig auftrennen lassen[6]). So erhielten z. B. H. Hippchen[9]) sowie Pl. A. Plattner und Mitarbeiter[10]) bei ihren Versuchen das Guajazulen nach der Diazoessigestermethode zu synthetisieren ein Gemisch verschiedener Azulene. Besonders die Anlagerung von Diazoessigester an alkylierte Indane ist Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen und das Ergebnis kann ganz allgemein dahingehend zusammengefaßt werden, daß es mit Hilfe von Ringerweiterungsreaktionen nicht gelingt, eindeutig Azulene mit einer Substitution in 5- (resp. 7-) oder in 6-Stellung aufzubauen (vgl. auch [6])).

Damit ist die oben gestellte Frage beantwortet, enthalten doch alle genannten Azulene einen Substituenten in der 5- oder der 7-Stellung.

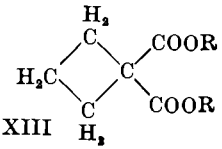
Im Laufe der letzten Jahre sind einige Methoden beschrieben worden, die es gestatten, ohne Ringerweiterungsreaktionen auf eindeutigem Wege Azulene darzustellen. Diese Methoden sind meist nur sehr spezieller Anwendung fähig. Als Ausgangsprodukte dienen Cycloheptanon, Cycloheptanoncarbonsäureester und Cyclopentanoncarbonsäureester (vgl. [6])).

Aufgabestellung der vorliegenden Arbeit war, ein neues, möglichst allgemein anwendbares Verfahren zur eindeutigen Synthese von Azulenen mit einer nach den üblichen Verfahren nicht bereitbaren Stellung der Substituenten am Azulenkern auszuarbeiten.

Das Fundament der zu beschreibenden neuen Methode, die die obengenannten Forderungen weitgehend erfüllt, bildet eine Beobachtung von W. H. Perkin jr.[11]) aus dem Jahres 1885. Perkin stellte fest, daß aliphatische Dibromide beim Behandeln mit 2 Molen Natriummalonester als Hauptreaktionsprodukt nicht den aliphatischen Dimalonsäureester (XII), sondern einen cyclischen Monomalonsäureester (XIII) bilden.



XII

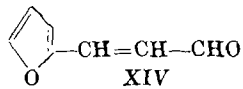


XIII

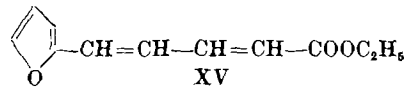
[9]) Z. Naturforsch. **1**, 325 (1946).
[10]) Helv. chim. Acta **32**, 2137, 2452 (1949).
[11]) J. chem. Soc. **47**, 807 (1885); **51**, 1 (1887).

Es war somit nur noch nötig, ein aliphatisches 1,4-Dibromid mit einer zur späteren Schließung des 7-Ringes geeigneten funktionellen Gruppe aufzubauen. Das konnte auf folgendem einfachen Wege erreicht werden.

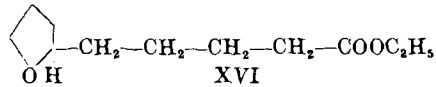
Durch Kondensation des Furfurols mit Acetaldehyd nach A. Hinz, G. Meyer und G. Schücking[12]) wurde das β-(α-Furyl)-acrolein (XIV) dargestellt und dieses durch Weiterkondensation mit Essigester zum γ-Furfuryliden-crotonsäure-äthylester (XV) umgesetzt. Mit Raney-Nickel bei 120° und 100 atü H_2-Druck konnte XV zum δ-(α-Tetrahydrofuryl)-valeriansäureäthylester (XVI) hydriert werden.



XIV



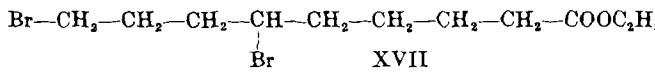
XV



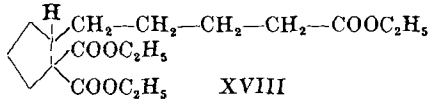
XVI

In ihm (XVI) ließ sich der Tetrahydrofuranring in alkoholischer Lösung bei Zimmertemperatur durch Einleiten von Bromwasserstoff aufsprengen, wobei der 1,4-Dibromnonansäureäthylester-9 (XVII) entstand.

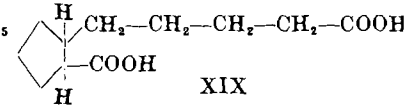
Dieser (XVII) ließ sich unter mäßiger Zersetzung im Hochvakuum destillieren und lieferte beim Umsatz mit 2 Molen Natriummalonsäurediäthylester erwartungsgemäß den δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarbäthoxy)]-valeriansäureäthylester (XVIII). Aus dem Umsatz ließen sich etwa 0,8 Mole Malonester zurückgewinnen.



XVII



XVIII



XIX

Die durch alkalische Verseifung aus dem Tricarbonsäureester XVIII erhältliche Säure konnte durch Erhitzen über den Schmelzpunkt leicht zur δ-[2-(Cyclopentyl-1-carboxy)]-valeriansäure (XIX) decarboxyliert werden. Eine Isomerie, wie sie auf Grund der beide

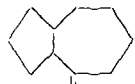
[12]) Chem. Ber. **76**, 676 (1943).

asymmetrischen C-atome zu erwarten wäre, wurde nicht beobachtet.

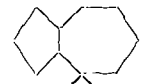
In vorzüglicher Ausbeute gelang es, durch Pyrolyse des gemischten Eisen-Barium-Salzes oder des Cer-Salzes der vorstehend beschriebenen Dicarbonsäure XIX einen Ringschluß unter Bildung von Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6*) (XX) herbeizuführen.

Dieses bicyclische Keton erwies sich als identisch mit dem Cyclopentano-cycloheptanon, das seinerzeit von W. Hückel und L. Schnitzspahn[13]) aus dem $\Delta_{9,10}$-Octalin über das 1,6-Cyclodecandion mit nachfolgender intramolekularer Aldolkondensation und Hydrierung hergestellt wurde. Ebenso wie die genannten Autoren eine im Schmelzpunkt der Oxime sich unterscheidende *cis-* und *trans*-Form beobachten konnten, ließ sich aus dem neu hergestellten Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 (XX) ein bei 118—119° *(cis)* und ein bei 140° *(trans)* schmelzendes Oxim gewinnen.

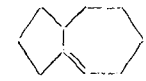
Das so erhaltene Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 wurde nun in ätherischer Lösung mit Lithium-aluminiumhydrid zum Bicyclo-(0,3,5)-decanol-6 (XXI) reduziert und das rohe Reaktionsprodukt durch Erhitzen mit Kaliumbisulfat zum Bicyclo-(0,3,5)-decen (XXII) dehydratisiert. (Die Lage der Doppelbindung ist in XXII willkürlich angenommen.)



XX



XXI



XXII

Die Dehydrierung von XXII wurde durch Auftropfen auf 350° heiße 15-proc. Palladium-Kohle so vorgenommen, daß das gebildete Azulen (I) sofort aus der heißen Reaktionszone abdestillieren konnte. Nach Reinigung in einem Durchlaufchromatogramm an *Aluminiumoxyd mit Petroläther als Lösungsmittel* wurde der ziemlich flüchtige, nach Naphthalin riechende Grundkörper der Azulene (I) in Form violetter Blättchen vom Schmp. 99° erhalten.

Durch Anlagerung von Diazoessigester an Indan, Verseifung, Decarboxylierung und Dehydrierung des Reaktionsproduktes in der Gasphase wurde ebenfalls der Grundkörper der Azulene hergestellt und dieses Präparat, das einen Schmp. von 99° zeigte, mit dem aus *Bicyclo-(0,3,5)-decen (XXII) hergestellten verglichen.*

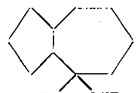
*) Müßte besser als Bicyclo-(0,3,5)-decanon-2 bezeichnet werden; die Bezeichnung Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 wurde jedoch gewählt, um eine einheitliche Nomenklatur unter Berücksichtigung der genetischen Zusammenhänge im weiteren Verlauf der Arbeit zu gewährleisten.

[13]) Liebigs Ann. Chem. **505**, 274 (1933).

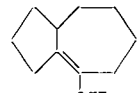
Beim Mischschmelzpunkt zeigte sich keine Depression und das Absorptionsspektrum sowohl im UV als auch im Sichtbaren erwies sich identisch mit dem des Vergleichspräparates*).

Mit der Darstellung des Grundkörpers der Azulene war die Brauchbarkeit des neuen Verfahrens erwiesen, und es wurde nun systematisch zur Gewinnung von Mono-, Di- und Trialkyl-azulenen ausgebaut.

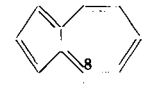
In einfacher und durchsichtiger Weise ließ sich aus dem eben beschriebenen Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 (XX) das 8-Methyl-azulen**) (XXVI) durch Umsatz mit Methylmagnesiumjodid, Dehydratisierung und Dehydrierung gewinnen.



XXIV



XXV



XXVI

Die Dehydrierung des Bicyclo-(0,3,5)-6-methyl-decens (XXV) wurde wiederum durch Auftropfen auf 360° heiße 15-proc. Palladium-Kohle durchgeführt, die Isolierung jedoch in üblicher Weise mit Hilfe der Phosphorsäureverbindung vorgenommen und die zurückgewonnenen, nicht zum 8-Methyl-azulen dehydrierten Anteile erneut dehydriert. Auf diese Weise konnte eine Ausbeute an rohem 8-Methyl-azulen (XXVI) (Reinheit etwa 85%) von 15% erzielt werden.

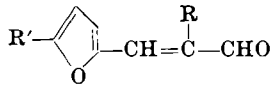
Zur Reindarstellung und Isolierung wurde das rohe 8-Methyl-azulen (XXVI) in das bei 177—178° schmelzende und in schwarzen Nadeln kristallisierende Trinitrobenzolat übergeführt. Den gleichen Schmelzpunkt geben A. St. Pfau und Pl. A. Plattner an[3]). Die Absorptionsspektren im UV und im Sichtbaren zeigten gleiche Maxima wie in der Literatur[6]) beschrieben (vgl. Fig. 1).

Um zu Azulenen mit einer Substitution in 5-Stellung zu gelangen, war es nur nötig, die Kondensation des Furfurols anstatt mit Acetaldehyd mit einem anderen Aldehyd der allgemeinen Formel R - CH_2 - CHO durchzuführen, und der Ersatz des Furfurols gegen ein in 5-Stellung substituiertes Furfurol sollte zu Azulenen mit einer Substitution in 1-Stellung führen.

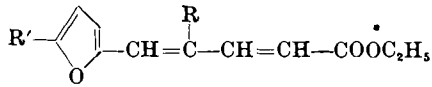
*) Diese und alle folgenden Spektren wurden mit einem Beckman-Spektrophotometer Modell DU gemessen; alle UV-Messungen erfolgten in Methanol und alle Messungen im Bereich zwischen 500 und 800 mμ in Petroläther.

**) Identisch mit 4-Methyl-azulen; um eine einheitliche Nomenklatur der weiter zu beschreibenden Azulene im Hinblick auf genetische Zusammenhänge zu gewährleisten, wurde diese sonst ungebräuchliche Bezeichnung gewählt.

Zur Synthese des 5-Methyl-azulens wurde das Furfurol mit Propionaldehyd kondensiert und das erhaltene β-(α-Furyl)-α-methyl-acrolein (XXVII) mit Essigester weiter zum 1-(α-Furyl)-2-methyl-pentadien-(1,3)-säureäthylester-5 (XXVIII) umgesetzt.

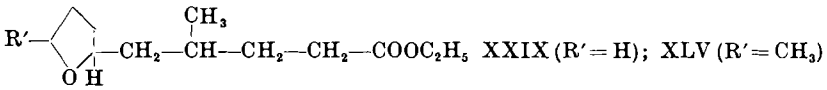


XXVII (R = CH_3; R′ = H)
XLIII (R = CH_3; R′ = CH_3)

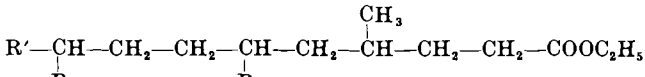


XXVIII (R = CH_3; R′ = H)
XLIV (R = CH_3; R′ = CH_3)

Der weitere Gang der Synthese zeigte keine Besonderheiten gegenüber der vorstehend beschriebenen. Nach Perhydrierung von XXVIII zum 1-(α-Tetrahydro-furyl)-2-methylpentansäureäthylester-5 (XXIX) konnte durch Behandlung mit gasförmigem Bromwasserstoff in Alkohol bei Zimmertemperatur der 1,4-Dibrom-6-methyl-nonansäureäthylester-9 (XXX) erhalten werden, der sich wiederum ohne besondere Schwierigkeiten im Hochvakuum destillieren ließ.

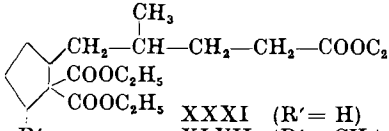


XXIX (R′ = H); XLV (R′ = CH_3)

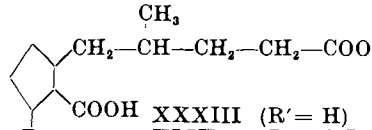


XXX (R′ = H)
XLVI (R′ = CH_3)

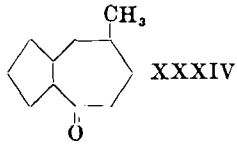
Der Umsatz des Dibromesters XXX mit zwei Molen Natriummalonsäurediäthylester ließ den δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarb-äthoxy)]-γ-methyl-valeriansäureäthylester (XXXI) entstehen, dessen alkalische Verseifung zur entsprechenden Säure führte.



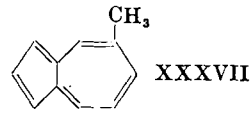
XXXI (R′ = H)
XLVII (R′ = CH_3)



XXXIII (R′ = H)
XLIX (R′ = CH_3)



XXXIV



XXXVII

Durch vorsichtiges Erhitzen über den Schmelzpunkt ließ sich die Tricarbonsäure decarboxylieren. Die entstandene δ-[2-(Cyclopentyl-1-carboxy)]-γ-methyl-valeriansäure (XXXIII) konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden. Zur Reinigung wurde sie im Hochvakuum bei 0,005 mm destilliert. Nach Überführung in das gemischte Eisen-Barium-Salz wurde sie einer Pyrolyse unterworfen, wobei in 75-proc. Ausbeute das Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanon-6 (XXXIV) erhalten werden konnte.

Auf Grund der Analogie zum Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 (XX) ist es sehr wahrscheinlich, daß auch hier die Ringverknüpfung sowohl in der *cis*- als auch in der *trans*-Stellung vorliegt. Das Semicarbazon schmolz nach 18-maligem Umkristallisieren bei 224—227°. Auf eine Auftrennung der Isomeren wurde verzichtet; diagnostischer Wert kommt dem Semicarbazon daher nicht zu.

Zur Überführung in das 5-Methyl-azulen (XXXVII) wurde im Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanon-6 (XXXIV) die Carbonylgruppe mittels Lithium-aluminiumhydrid zur Hydroxylgruppe reduziert und aus dem gebildeten rohen Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanol-6 (XXXV) durch Erhitzen mit Kaliumbisulfat Wasser abgespalten zum Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decen (XXXVI). Die Dehydrierung dieser Verbindung erfolgte in gleicher Weise, wie beim 8-Methyl-azulen beschrieben, und führte in 18-proc. Ausbeute zum rohen 5-Methyl-azulen (XXXVII).

Zur Reindarstellung wurde das rohe 5-Methyl-azulen (XXXVII) in das Trinitrobenzolat übergeführt, das schwarze Nadeln vom Schmp. 143—144° bildete. Das reine 5-Methyl-azulen ließ sich durch Zerlegen des Trinitrobenzolats an Aluminiumoxyd in Petroläther lösung gewinnen. Nach Destillation im Hochvakuum erstarrte es im Kühlschrank (—15°) zu feinen, tiefblauen Blättchen vom Schmp. 26°.

Das 5-Methyl-azulen (XXXVII) ist bereits mehrfach in der Literatur beschrieben worden. Sowohl H. Arnold[14]) als auch Pl. A. Plattner und Mitarbeiter[15]) beschrieben unreine, ölige Präparate, die alle mit Hilfe von Ringerweiterungsreaktionen dargestellt worden waren. In reiner Form konnte vor einiger Zeit F. Šorm[16]) das 5-Methyl-azulen mit Hilfe einer eindeutig verlaufenden Synthese, ausgehend vom Cyclopentanon-carbonsäureester, gewinnen. F. Šorm beschreibt das 5-Methyl-azulen als blaue

[14]) H. Arnold, Chem. Ber. **76**, 777 (1943).

[15]) Pl. A. Plattner u. H. Roninger, Helv. chim. Acta **25**, 590 (1942); Pl. A. Plattner, A. Fürst u. A. Studer, Helv. chim. Acta **30**, 1091 (1947); Pl. A. Plattner, E. Heilbronner u. A. Fürst, Helv. chim. Acta **30**, 1100 (1947).

[16]) F. Šorm, Chem. Obzor. **21**, 23 (1946); C. A. **42**, 555 (1948).

Blättchen vom Schmp. 26° und das Trinitrobenzolat mit einem Schmp. von 146°. Diese Arbeit wurde reproduziert und das 5-Methyl-azulen gewonnen, das einen Schmp. von 25—26° zeigte, während es nicht gelang, den Schmelzpunkt des Trinitrobenzolats über 143—144° zu steigern. Sowohl das freie 5-Methyl-azulen als auch sein Trinitrobenzolat gaben im Mischschmelzpunkt mit den nach dem neuen Verfahren hergestellten Präparaten keine Depressionen.

Die Absorptionsbanden sowohl im UV als auch im sichtbaren Bereich des Spektrums decken sich mit denen, die in der Literatur[6]) angegeben worden sind (vgl. Fig. 1).

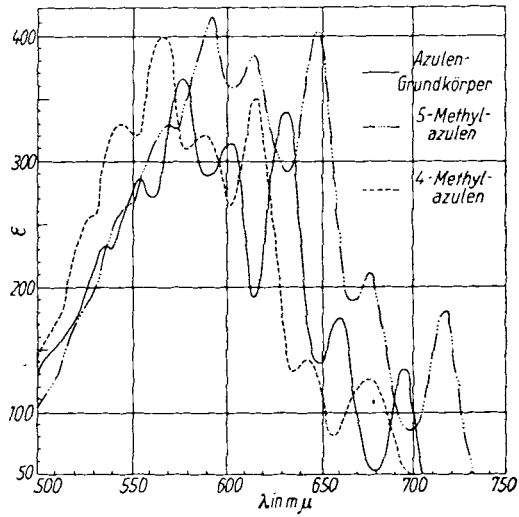
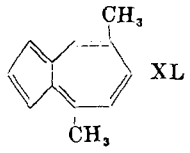


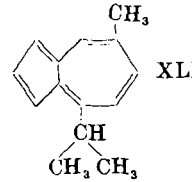
Fig. 1

Zur Gewinnung von Dialkyl-azulenen war es nur nötig, die Carbonylgruppe im Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanon-6 (XXXIV) mit einer Grignardschen Verbindung umzusetzen und entsprechend aufzuarbeiten. So führte der Umsatz mit Methylmagnesiumjodid zu dem noch unbekannten 5,8-Dimethyl-azulen.

In üblicher Weise wurde das Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanon-6 (XXXIV) mit Methylmagnesiumjodid umgesetzt, das Reaktionsprodukt (XXXVIII) zum Bicyclo-(0,3,5)-3,6-dimethyl-decen (XXXIX) dehydratisiert und dieses in der schon beschriebenen Weise dehydriert.



XL



XLI

Das so in 16-proc. Ausbeute gewonnene rohe 5,8-Dimethyl-azulen (XL) wurde zur Reinigung in das Trinitrobenzolat übergeführt. Dieses kristallisierte in feinen braunschwarzen Nadeln vom

Schmp. 162°. Durch Zerlegung des analysenreinen Trinitrobenzolats an Aluminiumoxyd in Petrolätherlösung wurde das reine 5,8-Dimethyl-azulen gewonnen, das auch nach Destillation im Hochvakuum und nochmaliger chromatographischer Reinigung keinerlei Neigung zur Kristallisation zeigte und ein violettblaues Öl blieb.

Die Absorptionsspektren im UV und im Sichtbaren zeigten folgende Maxima und Extinktionen (ε): 243 mμ (ε = 22400), 279 mμ (ε = 44600), 285 mμ (ε = 41800), 332 mμ (ε = 4300), 343 mμ (ε = 5000), 536 mμ (Inflexion) (ε = 310), 561 mμ (ε = 395), 579 mμ (ε = 458), 600 mμ (ε = 430), 630 mμ (ε = 408), 659 mμ (ε = 224, Inflexion), 694 mμ (ε = 160).

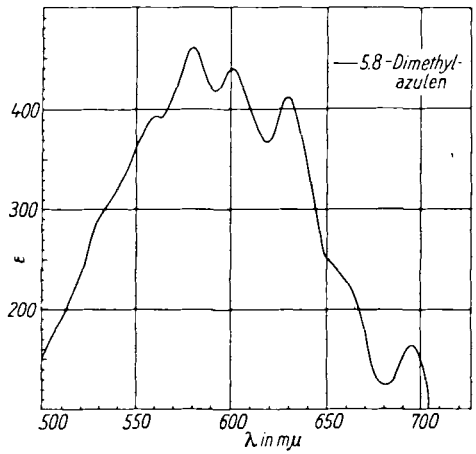


Fig. 2

Eine graphische Darstellung der diagnostisch allein wichtigen Absorptionsbanden im Bereich zwischen 500 und 750 mμ ist in Fig. 2 gegeben. Die Lage der Maxima steht in guter Übereinstimmung mit denen, die nach der Plattnerschen Regel errechnet werden können.

Durch Umsatz von Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanon-6 (XXXIV) mit Isopropyl-magnesiumbromid ließ sich in anologer Weise, wie eben beschrieben, auch das 5-Methyl-8-isopropyl-azulen (XLI) herstellen.

Das über die Phosphorsäureverbindung gereinigte violettblaue 5-Methyl-8-isopropyl-azulen (XLI) wurde in das Trinitrobenzolat übergeführt; es bildete feine braunschwarze Nadeln, Schmp. 98°. Das freie, reine 5-Methyl-8-isopropyl-azulen wurde in üblicher Weise aus dem Trinitrobenzolat gewonnen und als violettblaues Öl erhalten.

Es zeigte folgende Maxima im sichtbaren Bereich des Spektrums: 560 mμ (ε = 381), 577 mμ (ε = 428), 598 mμ (ε = 409), 628 mμ (ε = 374), 690 mμ (ε = 98).

Das gesamte Spektrum erscheint demnach im Vergleich mit dem des 5,8-Dimethyl-azulens (XL) gering nach kürzeren Wellen verschoben. Außerdem sind die Maxima etwas weniger gut ausgeprägt und die Inflexionen fehlen. Zum Vergleich seien die Maxima nochmals nebeneinander gestellt; in Klammern die Maxima des 5,8-Dimethyl-azulens:

—, (536 Infl.), 560 (561), 577 (579), 598 (600), 628 (630), —, (659 Infl.), 690 (694) mμ. Eine ähnliche Verschiebung der gesamten Bandenserie wurde schon

einmal beobachtet; so ist die Lage der Maxima des Guaj-azulens (1,4-Dimethyl-7-isopropyl-azulen) gegenüber denen des 1,4,7-Trimethylazulens (partialsynthetisch gewonnen, vgl. Fußnote 6) durchschnittlich um 3 bis 4 mμ nach violett verschoben.

Synthese des 1,5-Dimethyl-azulens

Wie vorstehend ausgeführt, enthalten alle natürlichen blauen Azulene einen Substituenten in der 1-Stellung. Es war daher von Interesse, auch Azulene mit einer solchen Substitution nach dem neuen Verfahren herzustellen. Wie schon bei der Beschreibung der Synthese des 5-Methyl-azulens (XXXVII) bemerkt, mußte der Ersatz des Furfurols gegen ein in 5-Stellung substituiertes Furfurol zu Azulenen mit einer Substitution in 1-Stellung führen. Zur Synthese des 1,5-Dimethyl-azulens wurde daher das Furfurol gegen 5-Methyl-furfurol ersetzt. Formal verläuft die Synthese wie vorstehend beschrieben.

Das Kondensationsprodukt zwischen 5-Methyl-furfurol und Propionaldehyd wurde mit Essigester weiter zum 1-[2′-(5′-Methyl-furyl)]-2-methyl-pentadien-(1,3)-säureäthylester-5 (XLIV) umgesetzt und mit Raney-Nickel bei 170° zum 1-[2′-(5′-Tetrahydrofuryl)]-2-methyl-pentansäureäthylester-5 (XLV) hydriert. Größere Schwierigkeiten bereitete zunächst die Überführung dieses Esters in den 2,5-Dibrom-7-methyl-decansäureäthylester-10 (XLVI). Im Gegensatz zu den früher beschriebenen Aufspaltungen des Tetrahydrofuranringes mußte hier das Einleiten des Bromwasserstoffs in die alkoholische Lösung von XLV in der Siedehitze erfolgen und auch dann entstanden außer Nebenprodukten nur ca. 20 bis 30% des gesuchten Dibromesters XLVI. Weiter machte die Isolierung des gebildeten Dibromesters XLVI Schwierigkeiten, der nur in kleinen Portionen im Hochvakuum destillierbar war; andernfalls kam es zu heftigen, fast explosionsartigen Zersetzungen unter Bromwasserstoffentwicklung. Der vorgereinigte Dibromester XLVI ließ sich dann jedoch unter nur noch mäßiger Zersetzung auch in größeren Mengen im Hochvakuum destillieren. Die Temperaturempfindlichkeit muß also im wesentlichen auf die Anwesenheit von Nebenprodukten zurückgeführt werden, die die Zersetzung begünstigen. Der Vorlauf der Hochvakuumdestillation bestand größtenteils aus unverändertem 1-[2′-(5′-Tetrahydrofuryl)]-2 methyl-pentansäureäthylester-5 (XLV) und ließ sich nochmals mit Bromwasserstoff spalten, wodurch auch hier eine Gesamtausbeute an 2,5-Dibrom-7-methyl-decansäureäthylester-10 (XLVI) von 50% d. Th. erreicht werden konnte.

Auch der Umsatz des vorstehend erhaltenen Dibromesters XLVI mit Natriummalonester zum δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarbäthoxy-5-methyl)]-γ-methyl-valeriansäureäthylester (XLVII) verlief etwas

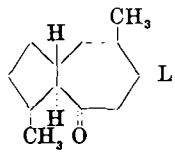
anders als bei den früher beschriebenen analogen Umsetzungen. So trat keine sichtbare exotherme Reaktion bei der Zugabe des Dibromesters XLVI zur alkoholischen Lösung von Natriummalonester auf, und es erwies sich zur Erzielung guter Ausbeuten als notwendig, 3 Mole Natriummalonester auf 1 Mol des 2,5-Dibrom-7-methyldecansäureäthylesters-10 (XLVI) und verlängerte Reaktionszeiten anzuwenden.

In üblicher Weise wurde der δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarbäthoxy-5-methyl)]-γ-methyl-valeriansäureäthylester (XLVII) alkalisch verseift und die δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarboxy-5-methyl)]-γ-methylvaleriansäure (XLVIII) isoliert. Sie konnte nur zu einem Teil kristallisiert erhalten werden; der größere Teil blieb ölig, was wohl auf die Anwesenheit von 3 asymmetrischen C-atomen zurückgeführt werden kann. Sowohl die kristalline als auch die ölige Tricarbonsäure XLVIII ließen sich durch Erhitzen über den Schmp. bzw. 200° decarboxylieren und bildeten die δ-[2-(Cyclopentyl-1-carboxy-5-methyl)]-γ-methyl-valeriansäure (XLIX). Die aus den beiden Anteilen erhaltenen öligen Dicarbonsäuren wurden durch Destillation im Hochvakuum gereinigt und zeigten gleiche analytische Zusammensetzung. Für die weiteren Reaktionen wurden sie vereinigt.

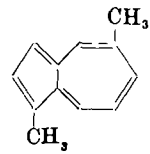
Die nun zu erfolgende Umsetzung zu Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyldecanon-6 (L) ließ sich in gleicher Weise, wie schon früher beschrieben, durch Pyrolyse des Eisen-Barium-Salzes von XLIX vornehmen.

Das Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decanon-6 (L) zeigte ein Siedeintervall von 10° (Sdp. 132—142°/18), wobei die ersten wie die letzten Fraktionen sehr gute Analysen aufwiesen. Betrachtet man das Molekül mit seinen 4 asymmetrischen C-atomen im Modell, so zeigt sich, daß es entsprechend den zahlreichen möglichen stereomeren Formen sowohl kugelig als auch gestreckt gebaut sein kann, was sich wohl ohne Zweifel auf den Siedepunkt auswirkt. Versuche, die Isomeren zu trennen, wurden nicht unternommen, und auch auf die Charakterisierung durch ein Derivat verzichtet.

Zur Überführung in das 1,5-Dimethyl-azulen (LIII) ist die Carbonylgruppe in L, wie schon mehrfach beschrieben, reduziert und das erhaltene rohe Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decanol-6 (LI) zum Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decen (LII) dehydratisiert worden. Dieses wurde in üblicher Weise dehydriert und das über



L



LIII

Phosphorsäure gereinigte rohe, stahlblaue 1,5-Dimethyl-azulen (LIII) isoliert. Zur Reindarstellung und Charakterisierung wurde es in das Trinitrobenzolat übergeführt, das in schwarzen Nadeln vom Schmp. 151—152° kristallisierte.

Das freie 1,5-Dimethyl-azulen (LIII) wurde aus dem reinen Trinitrobenzolat durch Zerlegen an Aluminiumoxyd gewonnen und nach nochmaliger Reinigung im Durchlaufchromatogramm im Kugelrohr bei 15 mm destilliert. Das Destillat erstarrte zu feinen, stahlblauen Nadeln, die unscharf bei 30 bis 33° schmolzen. Es gelang noch nicht, sie durch Umkristallisieren weiter zu reinigen. Beim Liegen an der Luft verändert sich das 1,5-Dimethyl-azulen rasch unter Bildung eines grünen Produktes. Für diese Umwandlung ist mit großer Wahrscheinlichkeit nicht die Luft, sondern das Licht verantwortlich zu machen, denn die Bildung der grünen Produkte konnte im Dunklen deutlich gehemmt werden. Sie trat jedoch auch auf bei Belichtung von Präparaten, die im Hochvakuum oder unter sauerstoffreiem Stickstoff abgeschmolzen waren.

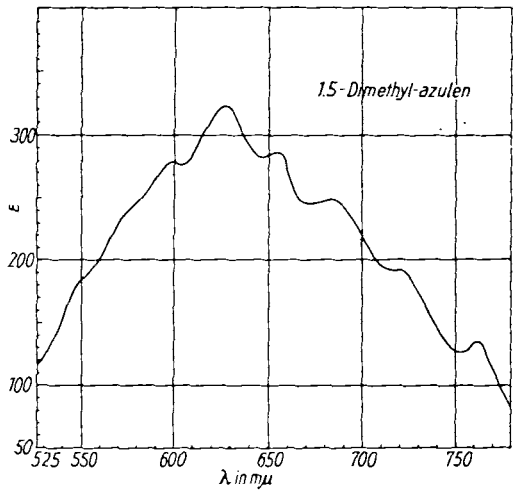


Fig. 3

Das Absorptionsspektrum (Fig. 3) zeigt die Banden weniger scharf als z. B. beim 5,8-Dimethyl-azulen. Die Lage der Maxima stimmt mit den nach der Plattnerschen Regel errechneten Werten gut überein. 546 mμ (Infl.) (ε = 184), 566 mμ (Infl.) (ε = 238), 596 mμ (ε = 278), 623 mμ (ε = 322), 651 mμ (ε = 296), 680 mμ (ε = 250), 716 mμ (ε = 190) und 763 mμ (ε = 134).

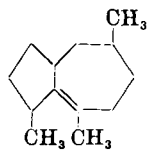
Wird die Carbonylgruppe im Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decanon-6 (L) mit Alkylmagnesiumhalogeniden umgesetzt, so lassen sich nach entsprechender Aufarbeitung Trialkyl-azulene darstellen. Es gelang so die Synthese des 1,5,8-Trimethyl-azulens.

Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decanon-6 (L) wurde in ätherischer Lösung durch 24-stündiges Kochen am Rückfluß mit einem Überschuß an Methylmagnesiumjodid zum Bicyclo-(0,3,5)-3,6,8-trimethyl-decanol-6 (LIV) umgesetzt. Dieses konnte in üblicher Weise

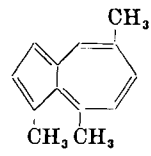
dehydratisiert und das gebildete Bicyclo-(0,3,5)-3,6,8-trimethyldecen (LV) durch Destillieren über Natrium gereinigt werden.

Zur Dehydrierung wurde LV zunächst in der schon beschriebenen Weise auf 370° heiße 15-proc. Palladium-Kohle aufgetropft. Dabei konnte beobachtet werden, daß das übergehende Destillat, das anfangs blau gefärbt war, immer mehr violettstichig wurde, und daß gegen Ende ein rein violettes Azulen destillierte. Dieses Ergebnis war überraschend, denn nach den spektralen Gesetzmäßigkeiten sollte das 1,5,8-Trimethyl-azulen rein blau gefärbt sein. Die Aufnahme des Absorptionsspektrums (Fig. 4) bestätigte die Vermutung, daß ein Azulengemisch erhalten worden war, denn es zeigte sich ein für Azulengemische charakteristisches breites Maximum zwischen 570 und 610 mμ. Versuche, dieses Gemisch chromatographisch aufzutrennen, führten nicht vollständig zum Ziel, es konnte jedoch das Mischungsverhältnis so geändert werden, daß Fraktionen erhalten wurden, in denen das eine oder andere Azulen angereichert war. Die Bestimmung erfolgte durch das Spektrum (Fig. 4). Aus diesen Spektren ließ sich ableiten, daß wahrscheinlich ein Gemisch von 1,5,8-Trimethyl-azulen (LVI) und von 2,5,8-Trimethyl-azulen (LVII) vorlag, d. h. daß bei der Dehydrierung Wanderung einer Methylgruppe von der 1- in die 2-Stellung stattgefunden hatte. So errechnet sich nach der Plattnerschen Regel die Lage des Maximums für das 1,5,8-Trimethyl-azulen zu etwa 609 mμ (Bande der höchsten Extinktion) und die des 2,5,8-Trimethyl-azulens zu etwa 570 mμ.

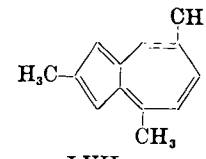
Eine solche Wanderung einer Methylgruppe aus der 1- in die 2-Stellung ist uns bereits durch den Übergang von Guaj-azulen (V) in Iso-guaj-azulen (LVIII) bekannt[17]).



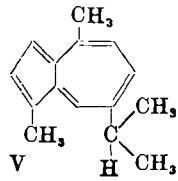
LV



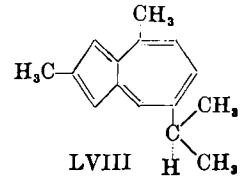
LVI



LVII



V



LVIII

[17]) L. Ruzicka u. A. J. Haagen-Smit, Helv. chim. Acta **14**, 1104 (1931); Pl. A. Plattner, R. Sandrin u. J. Wyss, Helv. chim. Acta **29**, 1604 (1946).

Bei der hohen Temperatur, die für die Dehydrierung von Guajazulen-Bildnern mit Selen notwendig ist, tritt Wanderung einer Methylgruppe unter Bildung des violetten Isoguaj-azulens (LVIII) ein, während bei der Dehydrierung mit Schwefel bei tieferer Temperatur das rein blaue Guaj-azulen (V) entsteht[17]).

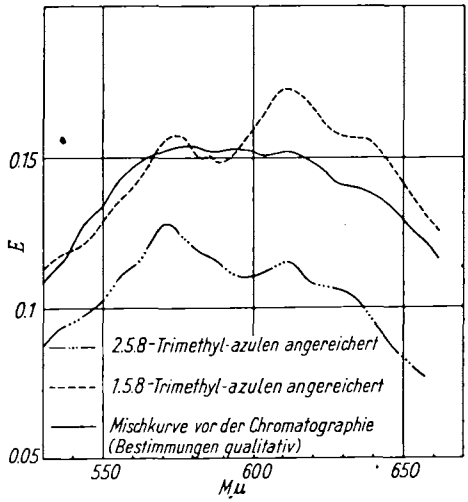


Fig. 4

Folgerichtig wurde nun das Bicyclo-(0,3,5)-3,6,8-trimethyl-decen (LV) mit Schwefel bei 230° dehydriert. Dabei konnte ein rein blaues Azulen erhalten werden. Mit sehr großer Wahrscheinlichkeit stellt es das 1,5,8-Trimethyl-azulen (LVI) dar. Es wurde über sein bei 167° schmelzendes und in derben schwarzen Nadeln kristallisierendes Trinitrobenzolat gereinigt. Die Lage der Maxima weist innerhalb der Fehlergrenze Übereinstimmung mit den nach der Plattnerschen Regel zu errechnenden Werten auf (Fig. 5).

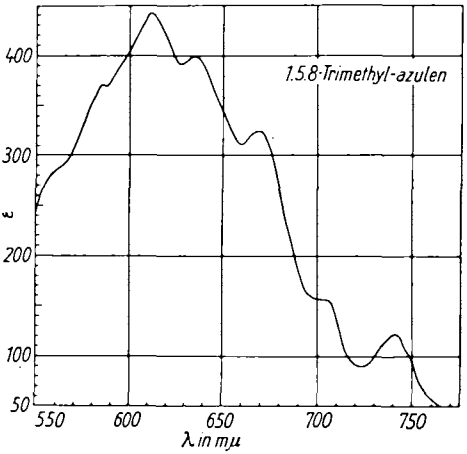


Fig. 5

556 mμ (Inflexion) (ε = 275), 585 mμ (ε = 370), 612 mμ (ε = 438), 636 mμ (ε = 399), 669 mμ (ε = 324), 705 mμ (ε = 155), 743 mμ (ε = 120).

Auch das 1,5,8-Trimethyl-azulen erwies sich im Licht als sehr unbeständig. Es vergrünt fast noch schneller als das 1,5-Dimethyl-azulen, eine Erscheinung, die auch am natürlichen Chamazulen beobachtet werden konnte, während ganz allgemein die violetten Azulene eine größere Beständigkeit aufzuweisen scheinen. So bleiben der violette Grundkörper der Azulene, das violette 4-Methyl- und

4-Phenyl-azulen unverändert, während das blaue 5-Methyl-azulen zwar langsam, aber deutlich vergrünt.

Bislang gelang es nicht befriedigend, das Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decanon-6 (L) mit Isopropyl-magnesiumbromid umzusetzen und so das 1,5-Dimethyl-8-isopropyl-azulen (IV) herzustellen, das mit einem der konstitutionell noch unbekannten Azulene identisch sein könnte*).

Mit der beschriebenen neuen Methode ist ein Verfahren aufgefunden, das auf relativ einfache und durchsichtige Weise gestattet, Azulene mit eindeutiger Stellung der Alkylgruppen aufzubauen. Sein Anwendungsbereich — und das gilt besonders für Alkylierung im Siebenring — dürfte wesentlich größer sein, als durch die angegebenen Versuche dargelegt ist.

Beschreibung der Versuche[18])

1,4-Dibrom-nonansäureäthylester-9 (XVII). 94 g δ-(α-Tetrahydrofuryl)-valeriansäureäthylester[12]) (XVI) wurden in 150 ccm abs. Alkohol gelöst und trockener Bromwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Die Reaktionswärme wurde zunächst durch zeitweiliges Kühlen mit Leitungswasser und erst gegen Ende der Reaktion durch Eiswasser abgeführt. Der rotbraun gefärbten Lösung wurden nun 1500 ccm Wasser zugesetzt und das sich abscheidende, schwere dunkle Öl mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser, Bicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und nach Trocknen mit $CaCl_2$ wurde das Lösungsmittel i. V. verdampft. Es konnten so 160 g eines dunkel gefärbten Öles erhalten werden, die im Hochvakuum fraktioniert destilliert wurden. Zwischen 80° und 140°/0,02 gingen 45 g über. (Sie bestanden zum Teil aus unverändertem XVI und ließen sich erneut mit Bromwasserstoff spalten.) Die Hauptfraktion bestand aus einem farblosen, beim Stehen am Licht sich langsam gelb verfärbendem Öl, Sdp. 154—159°/0,02, Ausbeute 86 g (50% d. Th.).

$C_{11}H_{20}O_2Br_2$ (344,1)	Ber.	C 38,39	H 5,86	Br 46,45
	Gef.	» 38,60	» 5,84	» 45,58

δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarbäthoxy)]-valeriansäureäthylester (XVIII). 14,5 g Natrium wurden in einem 2-l-Kolben in 250 ccm abs. Alkohol gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei 60° in einem Guß 100,5 g Malonsäure-diäthylester zugegeben;

*) Wie ein Vorversuch mit der letzten noch zur Verfügung stehenden Menge an Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decanon-6 (L) zeigte, gelingt die Umsetzung bei Verwendung von Isopropyl-lithium an Stelle von Isopropyl-magnesiumbromid. Das Isopropyllithium ließ sich aus Isopropylchlorid und fein zerschnittenem Lithium in Petroläther in etwa 30-proc. Ausbeute herstellen. Das nach entsprechender Aufarbeitung resultierende Azulen zeigte folgende Maxima im sichtbaren Bereich des Spektrums: 557 (Infl.), 576, 605 (Hauptmaximum) und 663 mμ. Zur analytischen Erfassung und zur einwandfreien Charakterisierung reichte die erhaltene Menge jedoch noch nicht aus.

[18]) Die Analysen wurden von der analytischen Abteilung des Chemiewerkes Homburg A. G., Frankfurt a. M., und von Herrn Dr. A. Schoeller, Kronach/Ofr., ausgeführt.

dann wurde 3 Min. lang geschüttelt. Zu der klaren Lösung von Natriummalonester wurden nun innerhalb von 5 Min. 108 g des vorstehend beschriebenen Dibromesters XVII zugegeben. Nach wenigen Min. erfolgte heftiges Aufsieden des Alkohols unter gleichzeitiger Abscheidung von NaBr. Nach dem Nachlassen der Reaktion wurde noch 2 Stunden auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, dann 1,3 l Wasser zugesetzt und mit Äther mehrfach ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen sind nun erst mit 5-proc. Salzsäure, mit Wasser, Bicarbonatlösung und dann wieder mit Wasser gewaschen worden und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Verdunsten des Äthers wurde zunächst i. V. der Malonester abdestilliert, von dem nach Rektifikation 38 g zurückgewonnen wurden. Das Reaktionsprodukt wurde im Hochvakuum destilliert.

Schweres, farbloses Öl vom Sdp. 150°/0,03, Ausbeute 87 g (81%).

$C_{18}H_{30}O_6$ (342,42)	Ber. C 63,13	H 8,83
	Gef. » 62,46	» 8,63

Es gelang nicht, das Präparat völlig bromfrei zu erhalten.

δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarboxy)]-valeriansäure

85 g von XVIII wurden in 85 ccm Alkohol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 85 g Kaliumhydroxyd in 85 ccm Wasser 6 Stunden am Rückfluß erhitzt. Dann wurde der Alkohol abdestilliert und die alkalische Lösung zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Die alkalische Lösung wurde nun vorsichtig mit 15-proc. Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert (Kongopapier) und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden einmal mit sehr wenig Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Vertreiben des Äthers verblieben 63 g eines fast festen, zähen, schwach braungefärbten Öles, das im Wasserbad auf 60° erwärmt und mit 200 ccm Benzol 2 Stunden geschüttelt wurde. Dabei kristallisierte bei Raumtemperatur das Öl und es konnten 52 g feine, farblose Kristalle erhalten werden (Schmp. 123°), Ausbeute 81%. Zur Analyse wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert, wobei farblose Blättchen vom Schmp. 125° (u. Zers.) erhalten wurden.

$C_{12}H_{18}O_6$ (258,27)	Ber. C 55,80	H 7,03
	Gef. » 55,93	» 7,09

δ-[2-(Cyclopentyl-1-carboxy)]-valeriansäure (XIX). 40 g der Tricarbonsäure wurden im Ölbad auf 160° erhitzt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war; gegen Ende wurde diese Operation i. V. ausgeführt. Nach Stehen über Nacht war das Reaktionsprodukt durchkristallisiert. Die Kristalle wurden mit Petroläther gewaschen und zeigten unumkristallisiert einen Schmp. von 50—52°, die Ausbeute betrug 32 g (96%).

Zur Analyse wurde zweimal aus viel Wasser umkristallisiert; feine, lange farblose Nadeln, Schmp. 54°.

$C_{11}H_{18}O_4$ (214,26)	Ber. C 61,66	H 8,47
	Gef. » 61,96	» 8,30

Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 (XX)

a) Über das Eisen-Barium-Salz. 35 g der Säure XIX wurden mit einer fein verriebenen Mischung von 35 g Eisenpulver und 1,75 g Bariumhydroxyd versetzt und in einem 150 ccm fassenden Fraktionierkölbchen vorsichtig im Metallbad auf 180—200° erhitzt. Bei dieser Temperatur trat unter Aufschäumen Salzbildung ein. Im Verlaufe von 2 Stunden wurde die Temperatur langsam auf 350° gesteigert, wobei unter Aufblähen der Schmelze das Keton XX abzudestillieren begann. Innerhalb einer Stunde wurde nun die Temperatur vorsichtig bis auf 420° gesteigert; gegen Ende der Reaktion destillierten grünliche Produkte.

Das gesamte Destillat wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Bicarbonatlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Abdestillieren des Äthers das Keton i. V. destilliert; schwach blau gefärbtes, angenehm terpenartig riechendes Öl vom Sdp. 125°/12; Sdp. 178°/150; Sdp. 235°/760; Ausbeute 18,6 g (71%).

$C_{10}H_{16}O$ (152,23)	Ber. C 78,89	H 10,59
	Gef. » 78,81	» 10,61

b) Über das Cersalz. 10 g der Säure XIX wurden in einem 75 ccm fassenden Fraktionierkölbchen mit 12 g Cercarbonat vorsichtig auf 220° erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Dann wurde die Temperatur weiter bis auf 370° gesteigert, wobei das Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 (XX) abzudestillieren begann. Gegen Ende der Reaktion betrug die Badtemperatur 420°. Das grünliche Destillat wurde mit Wasserdampf destilliert, das Destillat mit Äther extrahiert und das Keton i. V. destilliert. Sdp. 131°/15; Ausbeute 3,4 g (48%).

Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6-oxim. 4 g Hydroxylamin-HCl und 3,5 g wasserfreies Natriumacetat wurden in 40 ccm 50-proc. Alkohol heiß gelöst und 2 g Keton (XX) zugegeben. Nach 2-stündigem Erhitzen auf dem Wasserbade wurde abgekühlt und mit Wasser angespritzt, wobei das Oxim ausfiel. Das rohe Oxim (1,7 g) zeigte einen Schmp. von 100—118°. Es wurde aus 10 ccm abs. Alkohol umkristallisiert, Schmp. 124—131°. Durch weiteres Umkristallisieren änderte sich der Schmp. nicht mehr. Es wurde nunmehr nach den Angaben von W. Hückel und L. Schnitzspahn[13]) mit Benzoylchlorid in Pyridinlösung umgesetzt. Dabei kristallisierte die *trans*-Benzoylverbindung des Oxims aus, sie zeigte nach mehrfachem Umkristallisieren aus Petroläther einen Schmp. von 87—89°, während die *cis*-Benzoylverbindung ölig blieb. Aus beiden wurde durch Behandlung mit 10-proc. Kalilauge das Oxim regeneriert. Das *trans*-Oxim schmolz nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 140° und das *cis*-Oxim (roh Schmp. 118—121°) nach 4-maligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 118 bis 119° (W. H. u. L. Sch. geben 119° an). Mengenmäßig überwiegt das *trans*-Oxim, so konnten aus 1,1 g des rohen Oxims (Schmp. 124—131°) 0,7 g reine *trans*-Benzoyl-verbindung erhalten werden.

Bicyclo-(0,3,5)-decen (XXII). 3 g Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 (XX) wurden in 50 ccm abs. Äther gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension von 0,4 g $LiAlH_4$ in 50 ccm Äther zugetropft. Es trat eine stürmische Reaktion unter Bildung eines weißen Niederschlages ein. Nach 1-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das überschüssige Reduktionsmittel mit 2 g Essigester vorsichtig zersetzt und dann 6 ccm einer gesättigten wäßrigen Ammonchloridlösung zugetropft. Die erhaltene Ätherlösung wurde i. V. destilliert. Dabei gingen 2,7 g zwischen 110—136°/12 über, die ohne weitere Reinigung mit 0,5 g entwässertem Kaliumbisulfat 10 Min. auf 180° am Steigrohr erhitzt wurden. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt i. V. destilliert. Sdp. 92°/10, Ausbeute 2 g.

$C_{10}H_{16}$ (136,23)	Ber. C 88,16	H 11,84
	Gef. » 88,19	» 11,81

Azulen (I)

Ein 50 ccm fassender Fraktionierkolben wurde mit 1,2 g 15-proc. Palladium-Kohle beschickt und im Metallbad auf 350° erhitzt. Durch eine kleine Kapillare wurden nun im Verlaufe von einer Stunde 6,4 g Bicyclo-(0,3,5)-decen (XXII) auf die heiße Palladiumkohle getropft, so, daß das gebildete violette Azulen sofort abdestillierte. Das Destillat wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert (Länge der Säule 45 cm, Durchm. 2 cm). Das

Aluminiumoxyd zeigte eine Aktivität nach Brockmann von II[19]). Nach einem farblosen Vorlauf von 4,3 g folgte beim Entwickeln des Chromatogramms mit Petroläther ein tief blauviolett gefärbtes Eluat. In der Säule verblieben braungrüne Produkte. Die 4,3 g des Vorlaufs wurden erneut dehydriert. Aus dem Chromatogramm konnten dann 2,9 g nochmals dehydrierbare Anteile und ein blauviolettes Eluat erhalten werden. Die beiden blauvioletten Eluate wurden vereinigt und der Petroläther an einer kleinen Vigreux-Kolonne abdestilliert. Das Azulen ist sehr flüchtig und es war nicht zu vermeiden, daß gegen Ende der Destillation eine kleine Menge in das Destillat gelangte. Der Rückstand (450 mg) erstarrte kristallin und wurde 2-mal aus wenig Alkohol umkristallisiert. Die so erhaltenen violettblauen Blättchen zeigten einen Schmp. von 99°; Ausbeute 280 mg (4,5%).

Der Mischschmelzpunkt mit einem nach der Diazoessigestermethode hergestellten Vergleichspräparat (Schmp. 99°) lag ebenfalls bei 99°.

Das Vergleichspräparat wurde durch Decarboxylierung und Dehydrierung des nach H. Hippchen[20]) erhaltenen verseiften Anlagerungsproduktes von Diazoessigester an Indan hergestellt. Die Decarboxylierung und Dehydrierung konnte in vorzüglichen Ausbeuten in der Gasphase mit Hilfe einer einfachen Apparatur durchgeführt werden (vgl. Fig. 6). Ein unten verjüngtes 80 cm langes Quarzrohr (Durchm. 18 mm) trug einen doppelwandigen Tropftrichter, der mit heißem Wasser oder Wasserdampf heizbar war. Zum Druckausgleich war er mit dem Quarzrohr durch einen Druckschlauch verbunden. In das Quarzrohr wurde durch den Zapfen N ein langsamer Stickstoffstrom eingeblasen. Im Mittelteil des Quarzrohres befand sich der Katalysator, der aus einer 12 cm langen Schicht von 15-proc. Palladium-Kohle auf Asbest (Gewichtsverhältnis 1:4) bestand und locker aufgeschüttet war. Durch einen elektrischen Ofen wurde unter Durchleiten von Stickstoff die Reaktionstemperatur am Katalysator auf 330° einreguliert; sie wurde in der Mitte der Katalysatorschicht durch ein Thermoelement gemessen. Zur Dehydrierung und Decarboxylierung des verseiften Anlagerungsproduktes von Diazoessigester an Indan wurden 3 g in den Tropftrichter eingefüllt und Wasserdampf durch den Außenmantel geblasen. Der Tropftrichter war unten zu einer Kapillare ausgezogen, Durchm. etwa 1 mm. Im Verlaufe von 30 Min. wurden die 3 g auf den heißen Katalysator getropft, wobei sie verdampften und durch den Stickstoffstrom gezwungen wurden, gasförmig den Katalysator in seiner ganzen Länge zu passieren. Das tiefviolette Reaktionsprodukt wurde in einem kleinen, mit einer Kälte-Mischung auf —15 bis —20 gekühlten Kölbchen mit seitlichem Ansatz aufgefangen. Der Ansatz war mit einem Blasenzähler versehen. Nach beendetem Auftropfen wurde noch 10 Min. geheizt und dann die Apparatur erkalten gelassen. Um alle Anteile zu erfassen, wurde nun noch das Reaktionsrohr mit Äther ausgespült und die tiefblauviolett gefärbte, trübe Lösung filtriert und das Filtrat mit einer wäßrigen 10-proc. Natriumcarbonatlösung und mit Wasser ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wurde nach Trocknen mit Natriumsulfat an einer kleinen Vigreux-Kolonne abdestilliert. Der Rückstand wurde in Petroläther aufgenommen und an Aluminiumoxyd chromatographiert. Nach einem farblosen Vorlauf folgte ein blauviolettes Eluat, während grüne und braune Produkte in der Säule verblieben. Der Petroläther wurde nun

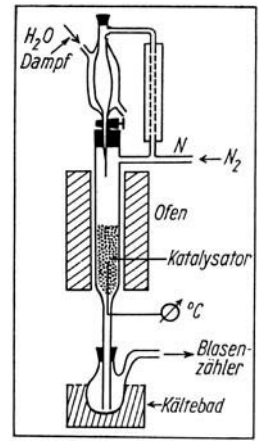


Fig. 6

[19]) H. Brockmann u. H. Schodder, Ber. **74**, 73 (1941).
[20]) H. Hippchen, Fiat Report No. 1033 vom 14. 1. 1947.

wieder mit Hilfe einer kleinen Kolonne von dem violettblauen Eluat abdestilliert und der kristalline Rückstand aus Alkohol umkristallisiert, wobei violettblaue, nach Naphthalin riechende Blättchen vom Schmp. 99° erhalten wurden; Ausbeute 250 mg (11%).

$C_{10}H_8$ (128,16)	Ber.	C 93,71	H 6,29
	Gef.	» 93,67	» 6,31

Bicyclo-(0,3,5)-6-methyl-decen (XXV). Zu einer Grignardlösung aus 2,7 g Magnesium und 16 g Methyljodid in 100 ccm abs. Äther wurden 9 g Bicyclo-(0,3,5)-decanon-6 (XX), gelöst in 50 ccm abs. Äther, zugetropft. Anschließend wurde noch 2 Stunden am Rückfluß erhitzt und die metallorganische Verbindung mit 10-proc. Schwefelsäure und Eis zersetzt. Die Ätherlösung hinterließ 9 g Rückstand, die ohne weitere Reinigung mit 4,5 g entwässertem Kaliumbisulfat 10 Min. auf 180° erhitzt wurden. Das in Äther aufgenommene Reaktionsprodukt hatte den Sdp. 93—95°/8; Ausbeute 5,3 g.

$C_{11}H_{18}$ (150,26)	Ber.	C 87,92	H 12,08
	Gef.	» 87,61	» 12,11

8-Methyl-azulen (XXVI)

5 g von XXV wurden analog wie auf S. 66 beschrieben auf 1 g 15-proc. und 380° heiße Palladium-Kohle getropft. Das violette Destillat wurde in Petroläther aufgenommen und mit 85-proc. Phosphorsäure ausgeschüttelt. Die nunmehr farblose Petrolätherschicht wurde dekantiert und 5-mal mit je 150 ccm Petroläther nachgewaschen. Die rotbraun gefärbte Phosphorsäure wurde dann mit 150 ccm Wasser versetzt, wodurch sich das 8-Methyl-azulen (XXVI) regenerieren und mit Äther extrahieren ließ. Die Petrolätherlösungen wurden eingedunstet und der Rückstand (4,2 g) wurde erneut, wie vorstehend beschrieben, dehydriert und aufgearbeitet. Diese Operationen wurden insgesamt 5-mal wiederholt. Es blieb dann noch 0,9 g nicht dehydrierte, ziemlich verharzte Substanz über, während aus den Phosphorsäureanteilen insgesamt 1 g rohes 8-Methyl-azulen gewonnen werden konnte. Dieses wurde im Kugelrohr bei 10 mm und 105° (Luftbadtemperatur) destilliert, Ausbeute 760 mg.

Zum Identitätsnachweis und zur weiteren Reinigung wurden 200 mg mit 200 mg Trinitrobenzol in wenig Methanol kurz aufgekocht und das beim Erkalten in schwarzen Nadeln kristallisierende Trinitrobenzolat zweimal aus halbgesättigter methanolischer Trinitrobenzollösung umkristallisiert, Schmp. 177—178°.

100 mg analysenreines 8-Methyl-azulen-trinitrobenzolat wurden mit etwas Aluminiumoxyd in 30 ccm Petroläther kurz aufgekocht und nach Erkalten auf eine kleine Aluminiumoxyd-Säule (Akt. 3—4) gegeben. Dabei wurde beim Nachwaschen mit Petroläther das 8-Methyl-azulen vollständig eluiert. Nach Abdampfen des Petroläthers an einer kleinen Kolonne blieben 60 mg 8-Methyl-azulen als violettes Öl zurück. Dieses wurde bei Zimmertemperatur 1 Stunde im Hochvakuum getrocknet (dabei verdampfte etwas Azulen). Von dem so erhaltenen Präparat wurde das quantitative Spektrum (vgl. Fig. 1) aufgenommen.

Synthese des 5-Methyl-azulens (XXXVII) und des 5,8-Dimethyl-azulens (XL)

β-(α-Furyl)-α-methyl-acrolein (XXVII). 700 g Furfurol wurden in eine Lösung von 70 g Natriumhydroxyd und 5000 ccm Wasser unter Zusatz von 1000 g Eis eingerührt und im Verlaufe von 5 Stunden bei 0° 550 g Propionaldehyd eingetropft. Dann wurde mit 180 ccm 50-proc. Essigsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Das Reaktionsprodukt wurde i. V. destilliert;

Sdp. 141—142°/55; hellgelbes, opalisierendes, nach Zimt riechendes Öl, Ausbeute 835 g (85%).

$C_8H_8O_2$ (136,14)	Ber.	C 70,57	H 5,92
	Gef.	» 70,51	» 5,98

1-(α-Furyl)-2-methyl-pentadien-(1,3)-säureäthylester-5 (XXVIII). Unter kräftigem Rühren und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz wurden im Verlaufe von 1 Stunde 140 g fein zerschnittenes metallisches Natrium zu 3200 g Essigsäureäthylester zugegeben und innerhalb weiterer 4 Stunden das Gemisch langsam auf Zimmertemperatur erwärmt. Dann wurde erneut mit Eis-Kochsalz gekühlt und im Laufe von 3 Stunden 830 g β-(α-Furyl)-α-methyl-acrolein (XXVII) eingetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich dunkelrot. Nach beendetem Zutropfen ließ man das Kältebad sich langsam auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte noch 6 Stunden. Nun wurden 1500 ccm 20-proc. Essigsäure vorsichtig unter Rühren zugesetzt und die Essigesterschicht abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde noch 2-mal mit je 100 ccm Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Bicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Calciumchlorid wurde der Essigester abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Nach einem Vorlauf, der im wesentlichen aus nichtumgesetztem Aldehyd bestand, wurden bei 134—138°/0,3 830 g (70%) des Esters XXVIII erhalten. Das hellgelbe Öl erstarrte langsam zu großen, sehr stark lichtbrechenden Kristallen vom Schmp. 32°, die nach 2-maligem Umkristallisieren aus Alkohol bei 33—35° schmolzen.

$C_{12}H_{14}O_3$ (206,23)	Ber.	C 69,88	H 6,84
	Gef.	» 69,68	» 6,79

1-(α-Tetrahydrofuryl)-2-methyl-pentansäureäthylester-5 (XXIX). 530 g von XXVIII wurden in 1200 ccm abs. Alkohol gelöst und im Hochdruckautoklaven mit Raney-Nickel hydriert. Die Hydrierung setzte bereits bei Zimmertemperatur ein und wurde bei 115° und 120 atü H_2-Druck beendet. Sie dauerte 55 Min. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, der Alkohol abgedampft und der Rückstand destilliert, wobei bei 122°/5 480 g (87%) eines angenehm riechenden, farblosen Öles erhalten wurden.

$C_{12}H_{22}O_3$ (214,3)	Ber.	C 67,25	H 10,35
	Gef.	» 67,13	» 10,50

1,4-Dibrom-6-methyl-nonansäureäthylester-9 (XXX). Analog wie zur Darstellung von XVII auf S. 64 beschrieben, wurden 156 g von XXIX in 220 ccm abs. Alkohol gelöst und mit HBr umgesetzt; farbloses, beim Stehen sich schwach gelb färbendes Öl vom Sdp. 152—154°/0,1; Ausbeute 166 g (64%).

$C_{12}H_{22}O_2Br_2$ (358,13)	Ber.	C 40,24	H 6,19	Br 44,63
	Gef.	» 40,03	» 6,26	» 45,12

δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarbäthoxy)]-γ-methyl-valeriansäureäthylester (XXXI). Entsprechend der Darstellung von XVIII durch Umsatz von 136 g Malonsäurediäthylester mit 19,5 g Natrium in 350 ccm abs. Alkohol mit 146 g XXX; Sdp. 153—154°/0,09; Ausbeute 120 g (82%) eines farblosen dicken Öles.

$C_{19}H_{32}O_6$ (356,45)	Ber.	C 64,02	H 9,05
	Gef.	» 63,91	» 9,10

δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarboxy)]-γ-methyl-valeriansäure (XXXII). Die Verseifung und Aufarbeitung von XXXI erfolgte in gleicher Weise wie schon oben (S. 65) beschrieben. 110 g XXXI wurden mit 100 g Kaliumhydroxyd in 150 ccm

Wasser und 50 ccm Alkohol verseift. An Neutralteilen wurde 1 g erhalten. Ausbeute an XXXII betrug 82 g (97%); weiße Kristalle, die nach 3-maligem Umkristallisieren aus Wasser schimmernde weiße Blättchen vom Schmp. 192° (u. Zers.) bildeten.

$C_{13}H_{20}O_6$ (272,29)	Ber.	C 57,34	H 7,40
	Gef.	» 57,22	» 7,23

δ-[2-(Cyclopentyl-1-carboxy)]-γ-methyl-valeriansäure (XXXIII). 80 g von XXXII wurden im Ölbad unter Anlegen eines schwachen Vakuums solange auf 200° erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war. Danach verblieben 65 g (97%) rohe Dicarbonsäure XXXIII. Zur Analyse wurde eine Probe des fast festen, schwach braunen Öles im Kugelrohr bei 0,05 mm und 180° destilliert; farbloses, sehr zähes Öl.

$C_{12}H_{20}O_4$ (228,28)	Ber.	C 63,13	H 8,83
	Gef.	» 63,21	» 8,95

Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanon-6 (XXXIV). 28 g der Diarbonsäure XXXIII wurden mit 28 g Ferrum reductum und 1,3 g Bariumhydroxyd in gleicher Weise wie unter XX beschrieben, der Pyrolyse unterworfen. Dabei wurden nach Destillation i. V. 15 g (71%) eines terpenartig riechenden, schwach grünblau gefärbten Öles erhalten; Sdp. 117—118°/9.

$C_{11}H_{18}O$ (166,26)	Ber.	C 79,46	H 10,91
	Gef.	» 79,52	» 10,77

Das *Semicarbazon* wurde aus 1 g XXXIV durch 1-stündiges Erhitzen auf dem Wasserbade mit Semicarbazid (aus 1,5 g Semicarbazid-HCl und 1,5 g wasserfreiem Natriumacetat durch Verreiben in abs. Alkohol) in Alkohol gewonnen. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Methanol wurden 750 mg vom Schmp. 188 bis 192° isoliert.

$C_{12}H_{21}ON_3$ (223,31)	Ber.	C 64,54	H 9,48	N 18,82
	Gef.	» 64,61	» 9,39	» 18,79

Nach weiterem 15-maligen Umkristallisieren (es verblieben noch 10 mg) schmolz das Semicarbazon bei 224—227°.

	Gef.	C 64,59	H 9,40	N 18,78

Auf eine Auftrennung der Isomeren wurde verzichtet.

Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decen (XXXVI). 5 g von XXXIV wurden wie bei XXII beschrieben, mit 0,5 g $LiAlH_4$ umgesetzt, das Reaktionsprodukt wurde ohne weitere Reinigung mit 1,5 g Kaliumbisulfat 10 Min. auf 180° erhitzt und wie dort aufgearbeitet. Ausbeute 4,5 g (89%); Sdp. 92—94°/8.

$C_{11}H_{18}$ (150,26)	Ber.	C 87,92	H 12,08
	Gef.	» 87,88	» 12,03

5-Methyl-azulen (XXXVII)

Nach 5-maliger Wiederholung der S. 68 beschriebenen Operationen konnten aus 3,8 g von XXXVI 700 mg (18%) rohes 5-Methyl-azulen gewonnen werden, während noch 800 mg nicht dehydrierter Anteile verblieben. Die 700 mg wurden mit 700 mg Trinitrobenzol in wenig Alkohol aufgekocht und die beim Erkalten ausfallenden schwarzen Nadeln 3-mal mit Trinitrobenzol halbgesättigtem Alkohol umkristallisiert. Schmp. 143—144°. Mit einem nach F. Šorm[16]) aus Cyclopentanoncarbonsäureester hergestellten Vergleichspräparat (143—144°) zeigte sich keine Depression.

Das freie 5-Methyl-azulen wurde aus dem reinen Trinitrobenzolat durch Zerlegen an Aluminiumoxyd (s. S. 68) gewonnen. Aus 450 mg Trinitrobenzolat konnten so nach Destillation im Kugelrohr bei 10 mm und 110° 180 mg 5-Methyl-azulen gewonnen werden. Im Kühlschrank erstarrte das 5-Methyl-azulen zu tiefblauen Kristallen vom Schmp. 24—26°; nach dem Umkristallisieren aus sehr wenig Methanol lag der Schmp. bei 26°. Im Mischschmp. mit einem nach F. Šorm[16]) hergestellten Vergleichspräparat (25—26°) zeigte sich keine Depression.

Bicyclo-(0,3,5)-3,6-dimethyl-decen (XXXIX). Aus 5,4 g Magnesium, 32 g Methyljodid und 150 ccm abs. Äther wurde eine Grignardlösung hergestellt; zu ihr wurden unter Eiskühlung 16 g Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanon-6 (XXXIV), gelöst in 50 ccm abs. Äther, zugetropft. Dann wurde noch 2 Stunden zum Sieden erhitzt und wie unter XXV beschrieben, aufgearbeitet. Das rohe Reaktionsprodukt wurde 10 Min. mit Kaliumbisulfat (12 g) auf 180° erhitzt.

Sdp. 98°/8; Ausbeute 12 g (75%).

$C_{12}H_{20}$ (164,28)	Ber.	C 87,73	H 12,27
	Gef.	» 87,69	» 12,23

5,8-Dimethyl-azulen (XL)

Die Dehydrierung des Bicyclo-(0,3,5)-3,6-dimethyl-decens (XXXIX) wurde bei 360° (Metallbad) mit 11,3 g XXXIX ausgeführt. Nach 4-maliger Dehydrierung verblieben noch 2,8 g dehydrierbarer Anteile und 1,5 g rohes 5,8-Dimethyl-azulen (13%). Diese 1,5 g wurden mit 1,5 g Trinitrobenzol in wenig abs. Alkohol aufgekocht und das in feinen braunschwarzen Nadeln kristallisierende Trinitrobenzolat (2,4 g) 2-mal aus halb mit Trinitrobenzol gesättigtem Alkohol umkristallisiert; Schmp. 162°.

$C_{18}H_{15}O_6N_3$ (369,33)	Ber.	C 58,53	H 4,09	N 11,38
	Gef.	» 58,92	» 3,97	» 11,31

An freiem 5,8-Dimethyl-azulen (XL) wurden aus 1,9 g Trinitrobenzolat 800 mg erhalten; Sdp. 110°/10; violettblaues Öl.

$C_{12}H_{12}$ (156,22)	Ber.	C 92,26	H 7,74
	Gef.	» 92,14	» 7,86

5-Methyl-8-isopropyl-azulen (XLI)

Aus 15 g Magnesium und 38 g Isopropylbromid in 150 ccm abs. Äther wurde eine Lösung von Isopropyl-magnesiumbromid bereitet und 12 g Bicyclo-(0,3,5)-3-methyl-decanon-6 (XXXIV), gelöst in 50 ccm Äther, zugetropft und das Reaktionsgemisch 6 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsgut i. V. destilliert. Sdp. 129—135°/15 (4,7 g); Sdp. 135—145°/15 (3,2 g). Die erste Fraktion bestand im wesentlichen aus XXXIV. Die zweite Fraktion wurde nochmals destilliert, Sdp. 138—140°/15, Ausbeute 2,3 g. Diese 2,3 g wurden direkt dehydriert in der schon beschriebenen Weise bei 360—370°. Nach 3-maliger Wiederholung der Operationen verblieben noch 900 mg dehydrierbarer Anteile, und es wurden aus der Phosphorsäure 300 mg rohes 5-Methyl-8-isopropyl-azulen (XLI) gewonnen. Diese 300 mg wurden mit 280 mg Trinitrobenzol in wenig Methanol aufgekocht und die beim Erkalten ausfallenden braunschwarzen Nadeln abgesaugt. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus zu $^3/_4$ mit Trinitrobenzol gesättigtem Methanol wurden feine braune Nadeln vom Schmp. 98° erhalten. Ausbeute 170 mg.

$C_{20}H_{19}O_6N_3$ (397,38)	Ber.	C 60,45	H 4,82	N 10,58
	Gef.	» 59,87	» 4,61	» 10,88

Das freie 5-Methyl-8-isopropyl-azulen (XLI) wurde in üblicher Weise durch Zerlegen von 110 mg reinem Trinitrobenzolat an Aluminiumoxyd gewonnen. Ausbeute 45 mg eines violettblauen Öles. Zur Analyse und zur Aufnahme des Absorptionsspektrums wurde das Öl im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.

$C_{14}H_{16}$ (184,27) Ber. C 91,25 H 8,75
Gef. » 91,12 » 8,88

Synthese des 1,5-Dimethyl- und des 1,5,8-Trimethyl-azulens

β-[2-(5-Methyl-furyl)]-α-methyl-acrolein (XLIII). Unter Eiskühlung und Rühren wurden zu einem Gemisch von 2000 ccm Wasser, 400 g Eis, 29,8 g NaOH und 340 g 5-Methyl-furfurol[21]) im Verlaufe von 3 Stunden 234 g Propionaldehyd zugetropft. Dann wurde mit 80 ccm 50-proc. Essigsäure angesäuert und der ausfallende gelbliche Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde noch 2-mal mit Äther extrahiert und der abgesaugte Niederschlag in dem Ätherextrakt gelöst. Der Inhalt der Lösung wurde nach der üblichen Verarbeitung i. V. destilliert; der Hauptanteil zeigte einen Sdp. 143—145°/30 und erstarrte zu großen, farblosen Nadeln vom Schmp. 38—39°; Ausbeute 276 g (60%).

Zur Analyse wurde 2-mal aus wenig Alkohol umkristallisiert, Schmp. 39—40°.

$C_9H_{10}O_2$ (150,17) Ber. C 71,98 H 6,71
Gef. » 72,07 » 6,63

Das in üblicher Weise bereitete Semicarbazon, feine weiße Nadeln, zeigte nach 3-maligem Umkristallisieren aus abs. Alkohol den Schmp. 236—237° (u. Zers.).

$C_{10}H_{13}O_2N_3$ (207,23) Ber. C 57,96 H 6,32 N 20,28
Gef. » 57,78 » 6,16 » 20,33

1-[2'-(5'-Methyl-furyl)]-2-methyl-pentadien-(1,3)-säureäthylester-5 (XLIV). In einem 6-l-Kolben wurden unter kräftigem Rühren und Kühlung mit einer Eis-Kochsalz-Kältemischung 1100 ccm Essigsäureäthylester mit 56 g fein zerschnittenem Natrium portionsweise im Laufe einer Stunde versetzt. Dann ließ man sich die Kältemischung auf Zimmertemperatur erwärmen und rührte noch 2 Stunden. Nunmehr wurde erneut mit einer Eis-Kochsalz-Kältemischung gekühlt und 270 g des Aldehyds XLIII, gelöst in 150 ccm Essigester, im Verlaufe von 3 Stunden eingetropft. Nach beendetem Eintropfen wurde die Kältemischung nicht erneuert, so daß sich die Reaktionslösung langsam auf Zimmertemperatur erwärmen konnte; danach wurde noch 6 Stunden gerührt. Nun wurden 1400 ccm 5-proc. Essigsäure zugegeben und die tief rotbraun gefärbte Essigesterschicht abgehoben. Sie wurde mit wäßriger Sodalösung und Wasser gewaschen und nach Trocknen über Calciumchlorid der Essigester verdampft. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert. Nach einem Vorlauf, der im wesentlichen aus unumgesetztem Aldehyd XLIII bestand, wurden 218 g eines zähen, goldgelben Öles erhalten; Sdp. 137—139°/0,03.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220,26) Ber. C 70,89 H 7,32
Gef. » 70,78 » 7,28

1-[2'-(5'-(Methyl-tetrahydrofuryl)]-2-methyl-pentansäureäthylester-5 (XLV). 210 g von XLIV wurden in 800 ccm abs. Alkohol gelöst und mit Raney-Nickel bei 170° und 120atü H_2-Druck hydriert. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter XXIX angegeben. Sdp. 148—152°/17; Ausbeute 180 g.

$C_{13}H_{24}O_3$ (228,32) Ber. C 68,38 H 10,60
Gef. » 68,26 » 10,50

[21]) Organic Synthesis, Band XIV, Seite 62.

2,5-Dibrom-7-methyl-decansäureäthylester-10 (XLVI). In einem 500 ccm fassenden Kolben mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler wurden in eine Lösung von 100 g von XLV, in 250 ccm abs. Alkohol gelöst, trockener HBr eingeleitet. Nach kurzer Zeit begann der Alkohol heftig unter Rückfluß zu sieden. Nun wurde mit kaltem Wasser von Zeit zu Zeit so gekühlt, daß der Alkohol in gelindem Sieden blieb. Nachdem Sättigung mit HBr eingetreten war, wurde erst mit fließendem Wasser und schließlich mit Eiswasser gekühlt, bis auch in der Kälte die Sättigung erreicht war. Dann ließ man das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und goß es hierauf in 2,3 l Wasser. Das braune Reaktionsprodukt setzte sich unten ab und wurde abgelassen. Die wäßrige Phase wurde nun noch mehrfach mit Äther ausgeschüttelt und schließlich auch das abgelassene Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen. Die vereinigten Ätherlösungen wurden erst 3-mal mit je 200 ccm Wasser, 3-mal mit je 200 ccm gesättigter Natriumbicarbonatlösung und schließlich noch 2-mal mit je 100 ccm Wasser gewaschen und dann die Ätherlösung 20 Min. unter Schütteln mit Calciumchlorid getrocknet. Dann wurde der Äther abdestilliert, die letzten Reste i. V. bei max. 70°. Der so erhaltene, dunkelbraune Rückstand, 156 g, wurde in 3 Portionen bei 0,03 mm destilliert. Nach einem Vorlauf von 43 g, Sdp. 90 bis 140°/0,03 (aus den 3 Destillationen vereinigt) wurden insgesamt 62 g des gesuchten Dibromids XLVI erhalten, Sdp. 142—145°/0,03. Der Rückstand betrug 30 g. Bei Versuchen, die Destillation mit größeren Mengen durchzuführen, kam es unter Bromwasserstoffentwicklung zu starker Zersetzung. Die aus dem Vorlauf erhaltenen 43 g wurden entsprechend wie eben angegeben nochmals bromiert und aufgearbeitet; sie lieferten nochmals 28 g Dibromid XLVI, Sdp. 149—150°/0,05. Die vereinigten Dibromidfraktionen ließen sich ohne stärkere Zersetzung nochmals destillieren; Sdp. 143—144°/0,03; schwach braun gefärbtes Öl; Ausbeute 82 g.

$C_{13}H_{24}O_2Br_2$ (372,15)	Ber.	C 41,95	H 6,51	Br 42,95
	Gef.	» 41,78	» 6,71	» 42,59

δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarbäthoxy-5-methyl)]-γ-methyl-valeriansäureäthylester (XLVII). Wie zur Gewinnung von XXXI und XVIII wurde aus 16 g Natrium, 115 g Malonsäurediäthylester und 250 ccm abs. Alkohol eine Lösung von Natriummalonester hergestellt und zu der 65° heißen, klaren Lösung 81 g des vorstehend beschriebenen Dibromesters XLVI in einem Guß zugegeben. Es trat keine sichtbare Reaktion ein und erst nach 20 Min. Sieden auf dem Wasserbade begann langsam die Abscheidung von NaBr. Nach 10-stündigem Kochen am Rückfluß wurde analog wie schon beschrieben aufgearbeitet; dickes, farbloses Öl, Sdp. 140—142°/0,005; Ausbeute 66 g.

$C_{30}H_{34}O_6$ (370,48)	Ber.	C 64,84	H 9,25
	Gef.	» 64,34	» 9,07

δ-[2-(Cyclopentyl-1,1-dicarboxy-5-methyl)]-γ-methyl-valeriansäure (XLVIII). 185 g von XLVII wurden mit 220 g Kaliumhydroxyd, 220 ccm Wasser und 150 ccm Alkohol durch 4-stündiges Kochen verseift. Die sauren Anteile lieferten 144 g eines zähen, schwach braunen Öles, von denen 40,6 g beim Schütteln mit Benzol kristallisiert erhalten werden konnten. Diese wurden mehrfach aus Wasser umkristallisiert und bildeten dann feine weiße Blättchen vom Schmp. 208° (u. Zers.).

$C_{14}H_{22}O_6$ (286,32)	Ber.	C 58,73	H 7,74
	Gef.	» 58,71	» 7,78

Die öligen Anteile bestanden ebenfalls aus der Tricarbonsäure XLVIII (103 g), wie durch die nachfolgenden Reaktionen sichergestellt werden konnte.

δ-[2-(Cyclopentyl-1-carboxy-5-methyl)]-γ-methyl-valeriansäure (XLIX). Die 103 g der vorstehend erhaltenen öligen Tricarbonsäure XLVIII wurden entsprechend wie auf S. 65 beschrieben bei 190° decarboxyliert und das Reaktionsprodukt (Rohausbeute 85 g) zur Analyse zweimal im Kugelrohr destilliert, Sdp. 160°/0,005, zur Destillation wurden 5 g verwandt.

$C_{13}H_{22}O_4$ (242,31)	Ber.	C 64,44	H 9,15
	Gef.	» 64,47	» 9,18

Entsprechend wurden 35 g der rohen kristallinen Tricarbonsäure XLVIII decarboxyliert, Ausbeute 30 g. Zur Analyse wurde einmal im Kugelrohr destilliert, Sdp. 155°/0,005.

	Gef.	C 64,46	H 9,15

Für die weiteren Reaktionen wurden die Ansätze vereinigt.

Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decanon-6 (L). 26 g der Dicarbonsäure XLIX wurden mit 26 g Ferrum reductum und 1,1 g Bariumhydroxyd wie unter XX beschrieben der Pyrolyse unterworfen. Das tiefgrün gefärbte Destillat wurde mit Wasserdampf destilliert, aus dem Destillat mit Äther extrahiert und i. V. fraktioniert. Bei 18 mm gingen zwischen 132 und 142° 12,2 g über. Zur Analyse wurden 3 Fraktionen benutzt, deren Daten zeigten, daß das gesamte Destillat das gesuchte Keton darstellte.

$C_{12}H_{20}O$ (180,28)	Ber.	C 79,94	H 11,18
Fraktion 1 (Sdp. 132—133°/18)	Gef.	» 80,10	» 11,11
» 2 (Sdp. 134—135°/18)	»	» 79,98	» 11,18
» 3 (Sdp. 140—142°/18)	»	» 79,88	» 11,13

Bicyclo-(0,3,5,)-3,8-dimethyl-decen (LII). 5 g des Ketons L wurden mit 0,5 g $LiAlH_4$, entsprechend wie unter XXXIX angegeben, zum Alkohol LI reduziert und das rohe Reaktionsprodukt mit *Kaliumbisulfat* dehydratisiert. Sdp. 229 bis 232°, Ausbeute 3,1 g eines unangenehm anhaftend riechenden, schwach grünen Öles. Zur Analyse wurde i. V. über einem Körnchen Natrium destilliert. Sdp. 105—106°/10.

$C_{12}H_{20}$ (164,28)	Ber.	C 87,73	H 12,27
	Gef.	» 87,71	» 12,25

1,5-Dimethyl-azulen (LIII)

2,8 g *LII* wurden, wie unter XXVI beschrieben, bei 370° (Metallbad) dehydriert. Nach 3-maliger Wiederholung der Operationen konnten 500 mg tiefblaues, rohes 1,5-Dimethylazulen erhalten werden. An noch dehydrierbaren Anteilen wurde 1 g zurückerhalten. Die 500 mg Roh-azulen wurden mit 300 mg Trinitrobenzol in wenig Alkohol aufgekocht und die braunschwarzen Nadeln abgesaugt. Ausbeute 500 mg, sie wurden zur Analyse 4-mal aus $^1/_4$ mit Trinitrobenzol gesättigtem Methanol umkristallisiert, lange schwarze Nadeln vom Schmp. 150 bis 151°.

$C_{18}H_{15}O_6N_3$ (369,33)	Ber.	C 58,53	H 4,09	N 11,38
	Gef.	» 58,21	» 4,17	» 11,58

Das freie 1,5-Dimethyl-azulen (*LIII*) wurde aus 200 mg des reinen Trinitrobenzolats in üblicher Weise durch Zerlegen an Aluminiumoxyd erhalten. Nach Destillation im Kugelrohr bei 18 mm und 145—150° wurden so 75 mg erhalten, die im Eisschrank zu feinen stahlblauen Nadeln erstarrten vom Schmp. 30—33°; es gelang nicht, sie umzukristallisieren, da sie in allen gebräuchlichen Lösungs-

mitteln, auch Methanol, gut löslich waren und auch in der Kälte nicht wieder ausfielen.

$C_{12}H_{12}$ (156,22)	Ber.	C 92,25	H 7,75
	Gef.	» 91,78	» 8,11

Bicyclo-(0,3,5,)-3,6,8-trimethyl-decen (LV). Aus 1,5 g Magnesium und 11 g Methyljodid in 80 ccm abs. Äther wurde eine Grignardlösung bereitet und 5 g Bicyclo-(0,3,5)-3,8-dimethyl-decanon-6 (L), gelöst in 50 ccm Äther, unter Eiskühlung zugetropft und 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Die metallorganische Verbindung wurde mit Eis und 10-proc. Phosphorsäure zersetzt und das Reaktionsprodukt wie üblich isoliert und mit Kaliumbisulfat dehydratisiert, Sdp. 232 bis 234°, Ausbeute 3,5 g. Zur Analyse wurde nochmals über Natrium destilliert, Sdp. 105—106°/8.

$C_{13}H_{22}$ (178,31)	Ber.	C 87,56	H 12,44
	Gef.	» 87,49	» 12,40

1,5,8-Trimethyl-azulen (LVI)

1 g LV wurde mit 720 mg Schwefel in einem kleinen Kölbchen mit aufgesetztem Steigrohr im Metallbad 45 Min. auf 210° (gegen Ende 230°) erhitzt und nach Abkühlen das schwarze Reaktionsprodukt gründlich mit Petroläther extrahiert. Die braune Petrolätherlösung wurde dann an Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei im oberen Teil der Säule braune und grüne Produkte haften blieben, während das rein blaue 1,5,8-Trimethyl-azulen eluiert wurde. Die Säule hatte eine Länge von 30 cm und einen Durchmesser von 1,5 cm, das Aluminiumoxyd die Aktivität II.

Die vereinigten blauen Eluate aus 3 Ansätzen wurden bis auf 10 ccm eingeengt und nochmals an einer Al_2O_3-Säule gleicher Art chromatographiert. Nach einem farblosen Vorlauf folgte ein tiefblaues Eluat (400 mg). Diese 400 mg wurden mit 200 mg Trinitrobenzol in 4 ccm abs. Alkohol aufgekocht und die beim Erkalten ausfallenden schwarzen Nadeln 2-mal aus je $^3/_4$ mit Trinitrobenzol gesättigtem Alkohol umkristallisiert; schwarze Nadeln (110 mg) vom Schmp. 167°.

$C_{19}H_{17}O_6N_3$ (283,35)	Ber.	C 59,53	H 4,47	N 10,96
	Gef.	» 59,63	» 4,58	» 10,98

Zur Aufnahme des Absorptionsspektrums wurde das analysenreine Trinitrobenzolat an Al_2O_3 (Aktivität IV) in Petroläther zerlegt.

Versuche zur Dehydrierung des Bicyclo-3,6,8-trimethyl-decens (LV) mit Palladium-Kohle

In üblicher Weise wurden 1,9 g LV durch eine Kapillare auf 360—370° heiße 15-proc. Palladium-Kohle getropft. Dabei destillierte zunächst ein blauviolettes Azulen und im weiteren Verlauf der Dehydrierung wurde das Destillat laufend violetter, um schließlich rein violett überzugehen. Der Nachweis, daß es sich um ein Azulengemisch handelte, wurde durch Aufnahme des Absorptionsspektrums geführt (vgl. Fig. 4). Das violette Destillat wurde in Petroläther gelöst und mit Phosphorsäure in bekannter Weise der Azulenanteil isoliert, es wurden so 150 mg Rohazulen erhalten. Diese wurden in 5 ccm Petroläther gelöst und an Aluminiumoxyd (Aktivität I—II, Länge der Säule 30 cm, Durchm. 1,5 cm) chromatographiert. Beim Entwickeln mit Petroläther zog sich das Chromatogramm weit auseinander, und es wurden 6 Eluate aufgefangen. (Eine Zonenbildung konnte nicht beobachtet werden.) In Fig. 4 sind die qualitativen Spektren des ersten und des letzten Eluates aufgezeichnet. Eine vollständige Trennung des Azulengemisches wurde nicht erreicht und auch keine weiteren Versuche in dieser Richtung unternommen. In den ersten eluierten Anteilen dürfte das 1,5,8-Trimethyl-azulen und in den letzten Anteilen das 2,5,8-Trimethyl-azulen überwiegen.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. H. Inhoffen, Direktor des Institutes für Organische Chemie an der Technischen Hochschule in Braunschweig, möchte ich auch an dieser Stelle meinen Dank für seine ständige Förderung und wohlwollende Anteilnahme an dieser Arbeit aussprechen.

Dem Direktorium des Chemiewerks HOMBURG A.-G., Frankfurt a. Main, insbesondere Herrn Direktor Dr. E. Kohlstaedt, bin ich für Gewährung eines Forschungsstipendiums, Gestellung von Chemikalien und Durchführung pharmakologischer Prüfungen zu großem Dank verpflichtet. Herrn Direktor Professor Dr. Dr. Dr. W. Reppe, Leiter der Forschung der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik, Ludwigshafen a. Rh., danke ich für die Überlassung von speziellen Chemikalien.

(Abgeschlossen am 18. Januar 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm or any other means, without written permission from the publishers.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 579

MIT 34 FIGUREN IM TEXT

1953

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

579. Band

Synthese und Bestimmung aromatischer Carbodiimide

Von *Siegfried Hünig, Hellmuth Lehmann*[1]) und *Gernot Grimmer*[2])

(Eingelaufen am 8. Dezember 1952)

Für die in der folgenden Abhandlung beschriebenen Untersuchungen war es nötig, eine Reihe symmetrisch substituierter aromatischer Carbodiimide (CD) herzustellen und eine rasche volumetrische Bestimmungsmethode für diese auszuarbeiten.

Bei geeigneter Modifikation der Reaktionsführung und Aufarbeitung bewährte sich fast durchweg die von Zetzsche[3]) ausgearbeitete Entschwefelung der entsprechenden Thioharnstoffe mit hochdispersem Bleioxyd in Aceton. Die altbekannte Addition von Blausäure an Diphenylcarbodiimid[4]), ein wichtiger Schritt der Sandmeyerschen Indigo-synthese, haben wir zu einer quantitativen Bestimmungsmethode für monomere aromatische Carbodiimide entwickeln können.

A. Synthese der Carbodiimide

Die als Ausgangsstoffe benötigten symmetrisch substituierten Diphenyl-thioharnstoffe waren bereits bekannt, mit Ausnahme des Bis(m-Dimethylamino)-, Bis-(m-Acetyl)- und Bis-(m-Joddiphenyl-thioharnstoffs, die wir nach den üblichen Methoden erhielten. Bei der Synthese des Bis-(m-Fluor[5])-, Bis-p-Fluor[5])-, Bis-m-Methoxy[6])- und Bis-m-Cyan-diphenyl-thioharnstoffs[6]) ließ sich an Stelle des

[1]) Dissertation Marburg 1952.
[2]) Diplomarbeit Marburg 1950.
[3]) Zetzsche u. Nerger, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 467 (1940).
[4]) DRP. 116563 Geigy & Co., Basel, Friedländer Bd. **6**, S. 574 (1900/02); Fierz David, Grundlegende Operationen der Farbenchemie, **4**. Aufl. (1943), S. 309.
[5]) Browne u. Dyson, J. chem. Soc. [London] **1931**, 3285 u. A. P. 2061243 (Chem. Zbl. **1937**, I, 2029).
[6]) Dyson, George, Hunter, J. chem. Soc. [London] **1927**, 436.

unbequemen Thiophosgens Schwefelkohlenstoff in Gegenwart eines Oxydationsmittels verwenden. Wir können die Angabe Zetzsches[4]) bestätigen, daß die Darstellungsmethode des Thioharnstoffs die Ausbeute an Carbodiimid beeinflußt. Besonders deutlich trat dieser Effekt bei Darstellung des Bis-(m-Nitrophenyl)-carbodiimids auf:

Es ließ sich nur aus einem Bis-(m-Nitrophenyl)-thioharnstoff erhalten, der nach der Methode von Fry[7]) mit Hilfe von Schwefelkohlenstoff und Jod in Pyridin dargestellt war, nicht dagegen aus dem mit Thiophosgen gewonnenen Thioharnstoff.

Tab. I enthält die durch Entschwefeln der Thioharnstoffe mit Bleioxyd in Aceton erhaltenen CD. Die gut kristallisierten Verbindungen neigen im reinen Zustand kaum zur Polymerisation, während in den Rohprodukten und flüssigen CD — vor allem Diphenylcarbodiimid — der Gehalt an monomerem CD schon nach wenigen Tagen beträchtlich absinkt.

Für die in p-Stellung substituierten CD eignet sich die von Zetzsche[3]) angegebene Entschwefelung in siedendem Aceton, wenn man die gebildeten CD durch fraktioniertes Ausfrieren bis -70^0 aus Aceton oder Petroläther isoliert. Die m-substituierten CD neigen jedoch durchweg so stark zur Polymerisation, daß man bei gleicher Arbeitsweise nur Harze erhält. Erst bei viel stärkerer Verdünnung und herabgesetzter Entschwefelungstemperatur, sowie nach Zusatz von etwas Calciumsulfat sind diese empfindlichen CD zu erhalten.

Je stärker elektronensaugend die Substituenten wirken, desto größer ist die Polymerisationsneigung und die Alkaliempfindlichkeit der CD, so daß die Gewinnung der monomeren Produkte im selben Maße erschwert wird. Zugleich drängt sich die schon von Zetzsche[3]) als Nebenreaktion bemerkte Senfölbildung in den Vordergrund. So bilden sich bei der Entschwefelung des Bis-(m-Nitrophenylthioharnstoffs etwa gleiche Mengen Senföl und CD. Bis-p-Nitro-, Bis-p-Acetyl- und Bis-p-Cyandiphenylthioharnstoff schließlich liefern nur noch die entsprechenden Senföle.

Unterbricht man die Entschwefelung des Bis-(m-Nitrophenyl)thioharnstoffs früh genug, so lassen sich gelbe Kristalle einer bleihaltigen Zwischenverbindung isolieren, in denen wahrscheinlich das Bleisalz des Isothioharnstoffs vorliegt. Beim Erwärmen in Wasser wird Bleisulfid abgeschieden, und es fällt ein Gemisch von Harnstoff und Thioharnstoff aus. Auch die warme Acetonlösung färbt sich bald schwarz.

[7]) J. Amer. chem. Soc. **35**, 1544 (1913).

Tab. I

Sym. substituierte Diphenylcarbodiimide, gewonnen durch Entschwefeln der Thioharnstoffe mit Bleioxyd in Aceton

Substituenten	Schmelz- oder Siedepunkt		Ausbeute	Gehalt an Monomerem
	Gef.	Angeg.	%	%
H	—	163—165°/11 [12])	53	96
p—CH_3	56° [3])	56° [3])	96	91
m—CH_3	60°/1,5	218°/24 [14])	81	93
p-$N(CH_3)_2$	88°	88—90° [3])	96	90
m—$N(CH_3)_2$	72°		68	95
p—OCH_3	57°		81	98
m—OCH_3	175°/0,1		92	98
m—$OCCH_3$	74°		97	99
p—F	36°		80	99
m—F	6°		50	87
p—Cl	54°	190°/10 [15])	83	98
m—Cl	43°		80	96
p—Br	70°	70—73° [15])	74	92
m—Br	51°		88	94
p—J	86°	90° [3])	74	100
m—J	83°		65	94
m—CN	137°		50	90
m—NO_2	154°		30	90

Die verwendeten Thioharnstoffe bilden mit Hg^{II}-Ionen eine so feste Komplexverbindung, daß Diphenylcarbazid nicht violett gefärbt wird. Man kann deshalb mit dieser Reaktion bequem den Fortgang der Entschwefelung qualitativ verfolgen.

B. Gehaltsbestimmung der Carbodiimide

An Stelle der von Zetzsche[8]) angegebenen Bestimmungsmethode für CD, die auf der volumetrischen Bestimmung des abgespaltenen Kohlenoxyds beruht, das aus CD und Oxalsäure in wasserfreiem Medium entbunden wird, benötigten wir ein Titrationsverfahren für wasserhaltige Lösungen.

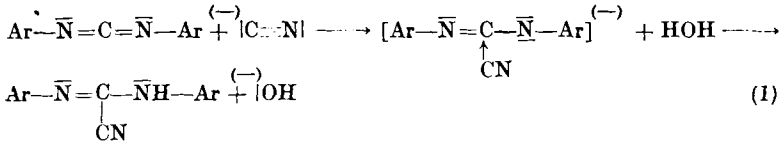
In dem alten Patent von Geigy[4]) wird bereits vermerkt, daß die Anlagerung von Blausäure an Diphenylcarbodiimid augenblicklich erfolgt. Arbeitet man mit überschüssiger, eingestellter Cyanidlösung, so läßt sich der Cyanidüberschuß glatt mit Quecksilber-II-nitrat gegen Diphenylcarbazid zurücktitrieren. Die Schwierigkeiten, die Trtilek[9]) bei der mercurometrischen Cyanidbestimmung in salpetersaurer Lösung hat, treten bei uns nicht auf. Dieses Prinzip läßt sich auch auf andere Verbindungen übertragen, die quantitativ

[8]) Zetzsche, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 363 (1939).
[9]) Chem. Zbl. **1939**, I, 191.

mit Blausäure reagieren, wie Pfeil[10]) kürzlich an einer neuen Formaldehydbestimmungsmethode zeigen konnte.

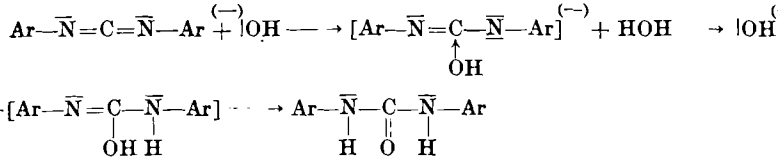
Auf diese Weise lassen sich alle aromatischen CD, bei denen die Basizität der N-Atome gegenüber dem Diphenyl-CD nicht geschwächt ist, glatt bestimmen.

Aber schon beim Bis-(p-Chlorphenyl)-CD findet man bei größeren Einwaagen einen geringeren Gehalt als bei kleinen. Hier ist die Alkaliempfindlichkeit des CD bereits so groß, daß — abgesehen von der Hydrolysenbasizität der Cyanidlösung — die nach



(1)

entstehenden Hydroxylionen mit dem Cyanidion in Konkurrenz treten und in katalytischer Reaktion Harnstoff bilden:



(2)

Freie Blausäure, die naturgemäß nicht von OH^--Ionen gestört wird, addiert sich jedoch praktisch nicht an CD. Erst oberhalb p_H 7 verläuft die Addition genügend rasch. Damit ist zugleich gezeigt, daß, wie in vielen anderen Fällen, auch die Bildung der Hydrocyan-CD durch Cyanid-ionen katalysiert wird [Gleichung (1)].

In einem aliphatischen CD dagegen, wie z. B. dem Dicyclohexylcarbodiimid, ist infolge der wesentlich stärker basischen Stickstoffatome das zentrale Kohlenstoffatom so wenig positiviert, daß selbst aus der hydrolysenalkalischen Cyanidlösung die Blausäureaddition erst nach etwa 45 Min. beendet ist.

Für die Bestimmung solcher CD, deren Stickstoffatome durch Substitution im aromatischen Kern gegenüber dem Diphenyl-CD an Basizität verloren haben, muß man also sehr genaue p_H-Bedingungen einhalten, wie das auch Tab. II zeigt.

Tab. II

Reaktion von Bis-(m-Bromphenyl)carbodiimid mit 0,1 n KCN-Lösung, die mit 0,5 n HNO_3 auf die angegebenen p_H-Werte gebracht wurde

p_H-Wert	4,2	4,5	6,6	7,8	8,2	8,4	8,8	9,4
gefund. CD%	2	6	48	94	93	89	83	70

[10]) Pfeil u. Schroth, Z. analyt. Chem. **134**, 333 (1951).

Pufferung, z. B. mit Essigsäure, ist nicht möglich, da diese selbst CD verbraucht, wie schon Zetzsche fand.

Die Schwierigkeit einer genauen p_H-Einstellung läßt sich umgehen, wenn man die Cyanidlösung in eine angesäuerte CD-Lösung einlaufen läßt. Das fertige Gemisch muß alkalisch reagieren. Hier wird offenbar während des Zulaufens der alkalischen Cyanidlösung ein p_H-Wert durchschritten, bei dem ohne Störung durch OH-Ionen die Blausäureaddition momentan erfolgt.

Mit dieser Modifikation ist es möglich, sämtliche alkaliempfindlichen CD glatt zu bestimmen. Gerade bei diesen verläuft die durch Protonen katalysierte Wasseranlagerung so langsam, daß durch das Ansäuern der CD-Lösung unmittelbar vor der Titration kein Gehaltsverlust verursacht wird.

Den Dr. Schleussner-Fotowerken danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit, sowie den Farbwerken Höchst und der Firma Th. Goldschmidt, Essen, für Überlassung verschiedener Chemikalien.

Beschreibung der Versuche

A. Darstellung der Thioharnstoffe

1. Bis-(p-Fluorphenyl)-thioharnstoff[5])

200 g p-Fluoranilin, 200 ccm Schwefelkohlenstoff und 16 g Schwefel werden in 200 ccm abs. Alkohol 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Der ausgeschiedene Thioharnstoff wird aus Aceton umkristallisiert. 195 g = 84% d. Th. Schmp. 145°.

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Koflerblock bestimmt.

2. Bis-(m-Fluorphenyl)-thioharnstoff[5])

40 g m-Fluoranilin und 12,7 ccm Schwefelkohlenstoff werden mit 230 ccm 3-proc. Wasserstoffsuperoxyd 24 Stunden geschüttelt. Das feste Rohprodukt wird aus Methanol-Wasser 3-1, dann aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 126—127°. Ausbeute 39 g = 82% d. Th. Lit.-Schmp. 144°, daher S-Bestimmung nach Kitamura:

264,2 mg; 20,25 ccm 0,1 n-NaOH. Ber. S 12,15, Gef. S 12,28

3. Bis-(m-Anisyl)-thioharnstoff[6])

123 g m-Anisidin und 32 ccm Schwefelkohlenstoff werden mit 570 ccm 3-proc. H_2O_2 12 Stunden geschüttelt. Das feste Rohprodukt wird mir Aceton warm extrahiert und das erhaltene Kristallisat 3-mal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute 130 g = 90% d. Th. Schmp. 125°.

4. Bis-(m-Cyanphenyl)-thioharnstoff[6])

23,6 g m-Cyananilin werden in 33 ccm Pyridin und 400 ccm CS_2 gelöst. Nachdem eine Lösung von 25,4 g Jod in 200 ccm CS_2 zugesetzt ist, wird bis zum Verschwinden der Jodfarbe gerührt. Pyridin und Schwefelkohlenstoff werden mit Wasserdampf übergetrieben, der Rückstand mit Salzsäure digeriert und zur

Trennung vom Schwefel in Methanol gelöst. Das mit Wasser ausgefällte Rohprodukt wird 3-mal aus Benzonitril umkristallisiert. Ausbeute 15 g = 54% d. Th. farblose Nadeln, Schmp. 159—160°, Lit.-Schmp.[6]) 144°, daher S-Bestimmung nach Kitamura: Ber. S 11,60, Gef. S 11,55

4α. Bis-(p-Cyanphenyl)-thioharnstoff[6])

p-Cyanphenylsenföl schmilzt bei 121°[11]), nicht bei 45°[6]). Aus 16 g Senföl und 12 g p-Cyananilin entstanden bei 6-stündigem Kochen unter Rückfluß in 60 ccm Benzol 26 g Thioharnstoff = 95% d. Th. Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst und mit dem doppelten Vol. 2n-NaOH versetzt. Nach Abfiltrieren der Verunreinigungen wird der Thioharnstoff durch vorsichtiges Ausfällen mit verd. HCl in hellgelben Blättchen vom Schmp. 184° erhalten. Lit. Schmp. 171°.

Ber. S 11,50 Gef. 11,50

Der dabei entstandene Harnstoff zeigt den geforderten Schmp. von 273°.

5. Bis-(m-Dimethylaminophenyl)-thioharnstoff

Aus 30 g reinem salzsaurem m-Dimethylaminoanilin in 150 ccm Wasser, das mit 20 ccm Benzol überschichtet ist, wird die Base durch Zusatz von Ätznatron in Freiheit gesetzt. Die mit Pottasche getrocknete Benzollösung des Amins wird mit 30 ccm CS_2 25 Stunden unter Rückfluß gekocht. Aus der eingeengten Lösung kristallisiert unter dauerndem Reiben der Thioharnstoff. Weitere Reinigung durch Extraktion mit Benzol. Ausbeute 26 g = 75% d. Th. Schmp. 160—162°. Hellgelbe Kristalle, löslich in verd. Säuren.

$C_{17}H_{22}N_4S$ (314,4)	Ber.	C 65,00	H 7,04	N 17,88	S 10,18
	Gef.	» 64.95·	» 6,95	» 17,85	» 10,18

6. Bis-(m-Acetylphenyl)-thioharnstoff

40 g m-Acetylanilin, 40 ccm CS_2 und 4 g Schwefel werden mit 200 ccm Alkohol 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Verdampfen der Lösungsmittel i. V. wird der Rückstand zur Entfernung überschüssigen Amins mit verd. Salzsäure digeriert, dann mit Wasser ausgewaschen und in Alkohol heiß gelöst, wobei Schwefel zurückbleibt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man die Verbindung in hellgelben, viereckigen Kristallplatten vom Schmp. 135°. Ausbeute 28 g = 60% d. Th.

$C_{17}H_{16}N_2O_2S$ (312,3)	Ber.	N 8,97	S 10,25
	Gef.	» 9,21	» 10,40

7. Bis-(m-Jodphenyl)-thioharnstoff

50 g m-Jodanilin werden mit 5 ccm CS_2 und 2 g Schwefel in 25 ccm abs. Alkohol 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das abgeschiedene Rohprodukt wird 3-mal aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristallnadeln, die sich leicht bräunen, vom Schmp. 133—134°. Ausbeute 45 g = 82% d. Th.

$C_{13}H_{10}N_2SJ_2$ (480,1)	Ber.	C 32,45	H 2,09	N 5,82
	Gef.	» 32,70	» 2,15	» 5,64

B. Darstellung der Carbodiimide

Die Entschwefelung erfolgt nach Zetzsche[3]) im Dreihalskolben unter Rühren. Zur Prüfung auf noch vorhandenen Thioharnstoff wird in 5 ccm das Bleisulfid abzentrifugiert, dann werden 2 Tropfen 0,1-proc. alkohol. Diphenylcarbazidlösung zugesetzt und 0,1n-Quecksilber-II-nitratlösung bis zur Violettfärbung. Die Tropfenzahl der Reagenzlösung gibt einen Anhalt für die noch

[11]) Farooq u. Hunter, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **54**, 122 (1935).

vorhandene Thioharnstoffmenge. Die CD werden aus der filtrierten Lösung durch Einengen und Ausfrieren aus Aceton oder Petroläther bis —70° isoliert.

1. Diphenylcarbodiimid[12])

20 g Thioharnstoff und 400 mg Schwefel werden in 200 ccm siedendem Aceton während 40 Min. mit 35 g Tegoglätte[13]) entschwefelt. Aus dem auf 60 ccm eingeengten Filtrat scheiden sich bei —70° 5 g Thioharnstoff ab. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. V. wird der Rückstand mit Petroläther (30—40°) extrahiert. Nach Verjagen des Petroläthers bleiben 9 g = 53% d. Th. CD als hellgelbes Öl zurück. Gehalt nach Methode A (siehe unten) 96% monomeres CD.

2. p-Ditolyl-carbodiimid

Die Verbindung wurde nach Zetzsche[3]) gewonnen. Schmp. 56°. Gehalt nach Methode A 91% monomeres CD. Nach 9 Monaten ist der Gehalt an Monomerem 80%.

3. m-Ditolylcarbodiimid[14])

40 g Thioharnstoff und 400 mg Schwefel werden in 500 ccm siedendem Aceton mit 60 g Tegoglätte 12 Min. entschwefelt. Der Verdampfungsrückstand des Filtrates wird mit 60 ccm Petroläther aufgenommen, wobei 2,5 g Harnstoff zurückbleiben. Destillation liefert 28 g = 81% d. Th. hellgelbes Öl. Sdp. 60°/0,1. Gehalt an monom. CD 93%.

4. Bis-(p-Dimethylaminophenyl)-carbodiimid

Das nach Zetzsche[3]) erhaltene Rohimid wird bei —70° aus Petroläther ausgefroren. Schmp. 88°. Gehalt an Monom. 90%.

5. Bis-(p-Fluorphenyl)-carbodiimid

30 g Thioharnstoff werden mit 600 mg Schwefel in 500 ccm siedendem Aceton während 18 Min. mit 45 g Tegoglätte entschwefelt. Der Verdampfungsrückstand des Filtrates wird destilliert (Sdp. 104—105°/0,04) wobei etwas Harnstoff mit übersublimiert. Das Destillat wird daher in Petroläther aufgenommen, der ungelöste Harnstoff abfiltriert und bei —70° ausgefroren. Farblose nach Seifenparfüm riechende Kristalle vom Schmp. 36°. 21 g = 80% d. Th. Gehalt nach Methode B 99% monomeres CD.

$C_{13}H_8N_2F_2$ (230,2)	Ber.	C 67,80	H 3,51	N 12,15
	Gef.	» 67,75	» 3,80	» 12,00

6. Bis-(p-chlorphenyl)-carbodiimid[15])

30 g Thioharnstoff und 600 mg Schwefel werden in 375 ccm siedendem Aceton mit 45 g Tegoglätte während 12 Min. entschwefelt. Aus dem auf 200 ccm eingeengtem Filtrat kristallisiert bei —20° 1 g Harnstoff aus. Nach Einengen auf 30 ccm fallen bei —70° 22 g vom Schmp. 54° aus. Ausbeute 83% d. Th. 98% monomeres CD (Methode B).

7. Bis-(p-Bromphenyl)-carbodiimid[3])

40 g feingepulverter Thioharnstoff und 800 mg Schwefel werden in 700 ccm siedendem Aceton während 30 Min. mit 60 g Tegoglätte entschwefelt. Das auf 50 ccm eingeengte Filtrat scheidet bei 0° 1 g Harnstoff und bei —50° 17 g

[12]) Weith, Ber. dtsch. chem. Ges. **7**, 10 (1874); **8**, 1530 (1875); Stolle, Ber. dtsch. chem. Ges. **41**, 1125 (1908).

[13]) Hochdisperses Bleioxyd von Th. Goldschmidt, Essen.

[14]) Raiford u. Daddow, J. Amer. chem. Soc. **53**, 1552 (1931).

[15]) Ingold, J. chem. Soc. [London] **1924**, 100.

Rohimid ab. Aus dem Rest destillieren bei 162°/0,05 10 g rohes CD über. Gesamtausbeute 27 g = 74% d. Th. Durch mehrfaches Aufnehmen in zimmerwarmem Petroläther und Ausfrieren bei —70° steigt der Gehalt an monomerem CD an, ohne daß der Schmp. von 69—71° sich ändert. Gehalt nach Methode B 92% monomeres CD.

8. Bis-(p-Jodphenyl)-carbodiimid[3])

40 g gepulverter Thioharnstoff werden mit 800 mg Schwefel in 700 ccm siedendem Aceton während 60 Min. mit 60 g Tegoglätte entschwefelt. Aus dem i. V. auf 100 ccm eingeengten Filtrat fallen 12,5 g reines CD. Nach völligem Verdampfen des Acetons wird der Rückstand mit Petroläther ausgezogen, wobei 5 g polymeres CD zurückbleiben. Bei —70° kristallisieren noch 15 g reines CD aus. Ausbeute 74% d. Th. Schmp. 86°. Gehalt nach Methode C 100% monomeres CD.

9. Bis-(m-Fluorphenyl)-carbodiimid

7 g Thioharnstoff, 350 mg Schwefel und 1,5 g Calciumsulfat werden in 400 ccm Aceton bei 45° mit 7 g Tegoglätte während 50 Min. entschwefelt. Aus dem i. V. auf 50 ccm eingeengten Filtrat scheidet sich Schwefel ab. Man filtriert diesen ab, verdampft das Aceton völlig und digeriert den Rückstand mit Petroläther bei Raumtemperatur. Es bleiben 3 g Polymeres zurück. Beim Verdampfen des Petroläthers bis 45° bleiben 3 g CD (= 50% d. Th.) als gelbliches Öl mit Seifenparfümgeruch wie das p-Derivat zurück. Schmp. 6°. Gehalt nach Methode B 87% monomeres CD.

$C_{13}H_8N_2F_2$ (230,2)	Ber.	C 67,80	H 3,61	N 12,15
	Gef.	» 67,75	» 3,32	» 12,40

10. Bis-(m-Chlorphenyl)-carbodiimid

5 g Thioharnstoff, 350 mg Schwefel und 1 g Calciumsulfat werden in 400 ccm Aceton bei 45° mit 5 g Tegoglätte während 30 Min. entschwefelt. Aus dem i. V. auf 60 ccm konz. Filtrat fällt bei —10° Schwefel, dann bei —70° CD aus. Nach nochmaligem Ausfrieren aus Aceton bei —70° erhält man 3,5 g CD (= 80% d. Th.) vom Schmp. 42—43°. Gehalt nach Methode B 96% monomeres CD.

$C_{13}H_8N_2Cl_2$ (263,1)	Ber.	C 59,25	H 3,08	N 10,68
	Gef.	» 58,80	» 3,15	» 10,74

11. Bis-(m-Bromphenyl)-carbodiimid

10 g Thioharnstoff, 350 mg Schwefel und 2 g Calciumsulfat werden in 400 ccm Aceton bei 45° während 37 Min. mit 9 g Tegoglätte entschwefelt. Man trennt den bei —10° aus dem i. V. auf 100 ccm eingeengten Filtrat ausfallenden Schwefel ab und erhält bei —70° 6 g, bei weiterem Einengen auf 30 ccm noch 2 g CD (= 88% d. Th.). Schmp. 50—51°. Gehalt nach Methode B 94% monomeres CD

$C_{13}H_8N_2Br_2$ (352,0)	Ber.	C 44,35	H 2,29	N 7,96
	Gef.	» 44,10	» 2,40	» 8,31

12. Bis-(m-Jodphenyl)-carbodiimid

10 g Thioharnstoff, 400 mg Schwefel und 2 g Calciumsulfat werden in 400 ccm Aceton bei 50° mit 6 g Tegoglätte während 50 Min. entschwefelt. Filtrat auf 60 ccm einengen und bei —10° vom Schwefel befreien. Bei —70° kristallisieren 6 g CD (= 65% d. Th.) aus. Durch Aufnahme in Petroläther und erneutes Ausfrieren ist eine weitere Reinigung möglich. Schmp. 83°. Gehalt nach Methode C 94% monomeres CD.

$C_{13}H_8N_2J_2$ (446,0)	Ber.	C 35,00	H 1,80	N 6,27
	Gef.	» 34,70	» 2,50	» 6,25

13. Bis-(m-Cyanphenyl)-carbodiimid

3,5 g Thioharnstoff, 200 mg Schwefel und 1 g Calciumsulfat werden in 200 ccm Aceton bei 50° mit 4,5 g Tegoglätte in 20 Min. entschwefelt. Aus dem auf 80 ccm eingeengten Filtrat kristallisieren bei —70° 2 g Rohimid. Man kocht dieses mehrmals mit Methylcyclohexan aus, aus dem beim Abkühlen 1,5 g farblose Blättchen (80% d. Th.) ausfallen. Schmp. 136—137°.

Gehalt nach Methode B 90% monomeres CD.

$C_{15}H_8N_4$ (244,2)	Ber.	C 73,75	H 3,30	N 22,95
	Gef.	» 73,73	» 3,30	» 23,06

14. Bis-(m-Acetylphenyl)-carbodiimid

7 g Thioharnstoff, 400 mg Schwefel und 2 g Calciumsulfat werden in 400 ccm Aceton bei 54° mit 7 g Tegoglätte während 93 Min. entschwefelt. Nach Abtrennung des Schwefels im auf 30 ccm i. V. eingeengten Filtrat scheiden sich bei —70° 6 g Rohimid aus (97% d. Th.). Durch Lösen in Petroläther und erneutes Ausfrieren bei —70° erhält man reinweiße Kristalle vom Schmp. 74°.

Gehalt nach Methode B 99% monomeres CD.

$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,3)	Ber.	C 73,35	H 5,07	N 10,08
	Gef.	» 72,51	» 4,87	» 10,25

15. Bis-(m-Dimethylaminophenyl)-carbodiimid

2 g Thioharnstoff, 150 mg Schwefel und 0,5 g Calciumsulfat werden in 100 ccm Aceton bei 55° mit 3 g Tegoglätte während 60 Min. entschwefelt. Das i. V. auf 30 ccm eingeengte Filtrat scheidet zunächst Schwefel aus, dann bei —70° 1,2 g Rohimid (68% d. Th.). Zur Reinigung wird es aus Petroläther ausgefroren. Schmp. 72°. Gehalt nach Methode A 95% monomeres CD.

Der Indikator schlägt hier zunächst von Gelbrot nach Dunkelrot um, erst nach weiteren 0,2 ccm nach Blaurot. Nach dem ersten Umschlag wurde der Gehalt berechnet.

16. Bis-(m-Anisyl)-carbodiimid

16 g Thioharnstoff, 600 mg Schwefel und 3 g Calciumsulfat werden in 400 ccm Aceton bei 50° mit 15 g Tegoglätte während 25 Min. entschwefelt. Das Filtrat wird eingeengt, der Schwefel entfernt und der Rückstand i. V. destilliert. Sdp. 175°/0,1. 13 g = 92% d. Th. hellgelbes Öl. Gehalt nach Methode A 98% monomeres CD.

$C_{15}H_{14}N_2O_2$ (254,3)	Ber.	C 70,75	H 5,54	N 11,01
	Gef.	» 70,44	» 5,51	» 10,98

17. Bis-(m-Nitrophenyl)-carbodiimid

Nach zahlreichen Versuchen ergab die folgende Vorschrift das beste Resultat:

3,75 g nach Fry[7]) dargestellter und 3-mal aus Methanol umkristallisierter Thioharnstoff, 0,1 g Schwefel und 0,5 g Calciumsulfat werden in 100 ccm Aceton bei 54° mit 8,25 g Tegoglätte in 13 Min. entschwefelt. Beim Einengen des Filtrates i. V. auf 20 ccm fällt 1 g (30% d. Th.) mit etwas Schwefel verunreinigtes CD aus, das abgesaugt wird. Bei —30° kristallisiert 1 g Bleiverbindung des Thioharnstoffs in hellgelben Nadeln aus. Bei weiterem Ausfrieren bis —70° erhält man fast farblose Kristalle, die hauptsächlich aus Senföl bestehen. Der vom Aceton befreite Rückstand liefert bei Extraktion mit Methylcyclohexan weiteres Senföl; 1 g Harz bleibt zurück. Insges. 700 mg Senföl (Schmp. 59°). Auch durch mehrfaches Umkristallisieren aus Aceton und Methylcyclohexan gelingt es nicht, den Schwefel völlig abzutrennen. Durch Überführung in den Harnstoff läßt sich das

CD glatt identifizieren. Das CD bildet farblose Nadeln vom Schmp. 152—153°. Gehalt nach Methode C 90% monomeres CD.

$C_{13}H_8N_4O_4$ (284,2)	Ber.	C 54,95	H 2,84	N 19,72
	Gef.	» 51,26	» 2,64	» 19,23

C. Bestimmungsmethode für aromatische Carbodiimide

1. Herstellung der Maßlösungen

Zur Herstellung einer 0,1n-Quecksilber-II-nitratlösung löst man in 20 ccm konz. Salpetersäure unter Erwärmen die erforderliche Menge Quecksilber-II-nitrat und verdünnt mit dest. Wasser auf 1000 ccm. Die Einstellung erfolgt mit 0,1n-Salzsäure und Diphenylcarbazid als Indikator für überschüssige Quecksilberionen. Die 0,1n-Kaliumcyanidlösung kann man unter Verwendung des gleichen Indikators mit der Quecksilbermaßlösung einstellen.

2. Vorbehandlung der Lösungsmittel

Da das Tetrahydrofuran des Handels zu hohen Eigenverbrauch an Kaliumcyanid hatte, mußte es vor der Verwendung zur Titration gereinigt werden[16]). Das käufliche Methanol kann direkt verwendet werden.

3. Bestimmung des Blindwertverbrauches

15 ccm 0,1n-KCN-Lösung werden in 40 ccm Methanol einpipettiert. Nach Zugabe von 5 ccm THF und 1 ccm Indikator werden 3 Tropfen Eisessig zugesetzt. Mit 0,1n-Quecksilber-II-nitratlösung wird nun bis zum Umschlag nach Blauviolett titriert.

4. Titrationsvorschrift

Methode A. Anwendbar für wenig alkaliempfindliche CD, z. B. Diphenyl-CD, Ditolyl-CD, Dianisyl-CD und Bis-(Dimethylaminophenyl)-CD. Bis zu 0,5 Millimol CD löst man in 5 ccm THF und gibt sie zu einer Mischung von 15 ccm 0,1-KCN-Lösung und 40 ccm CH_3OH. Nach Zugabe von 1 ccm Diphenylcarbazidlösung (0,1% in Alkohol) titriert man den Überschuß an Cyanid mit 0,1n-Quecksilber-II-nitratlösung zurück, bis der Indikator nach blauviolett umschlägt.

Sollte der Umschlag von rot nach blauviolett erfolgen, so setzt man vor der Rücktitration soviel Salpeter- oder Perchlorsäure zu, daß die zurückzutitrierende Lösung farblos wird.

Methode B. Anwendbar für alkaliempfindliche CD. Bis zu 0,5 Millimol CD werden in 3,75 ccm THF gelöst und mit 1,25 ccm 0,4 n-$HClO_4$ rasch durchmischt. Diese Lösung läßt man sofort in eine Mischung von 15 ccm 0,1n-KCN und 40 ccm CH_3OH einfließen. Indikatorzusatz und Rücktitration wie oben angegeben.

Methode C. Anwendbar für Bis-(Jod- und Nitrophenyl)-CD. Bis zu 0,5 Millimol CD werden in 3,75 ccm THF gelöst und mit 1,25 ccm 0,4n-$HClO_4$ rasch durchmischt. Diese saure Lösung läßt man sofort in eine Mischung von 30 ccm 0,1n-KCN und 80 ccm CH_3OH einfließen. Indikatorzusatz und Rücktitration wie oben angegeben.

[16]) Hünig, Liebigs Ann. Chem. **569**, 222 (1950).

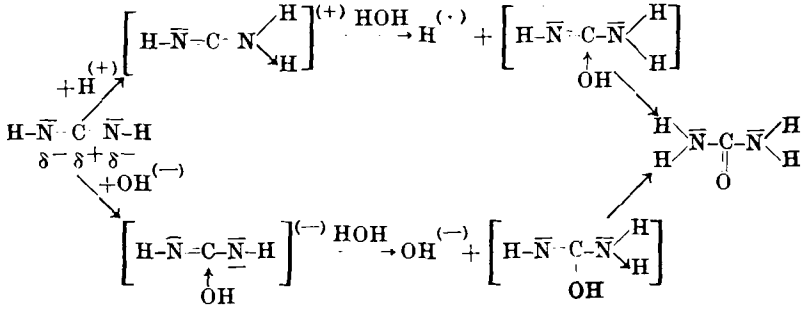
Beiträge zur Substituentenwirkung II

Die Wasseranlagerung an aromatische Carbodiimide

Von *Siegfried Hünig, Hellmuth Lehmann**) und *Gernot Grimmer***)

(Mit 2 Figuren im Text)
(Eingelaufen am 8. Dezember 1952)

Man kennt nur wenige Reaktionen innerhalb der organischen Chemie, die sowohl von Protonen als auch Hydroxylionen katalysiert werden und dabei zum gleichen Endprodukt führen. Eine dieser Reaktionen stellt die Wasseranlagerung an Cyanamid dar[1]). Formuliert man dieses als Carbodiimid, so erscheint die Katalyse besonders verständlich[2]).



Man sieht, je basischer die N-Atome im Carbodiimid sind, desto geringer ist der elektrophile Charakter des zentralen C-Atoms ausgeprägt, und umgekehrt. Das heißt aber: rasche Reaktion im sauren Medium bedingt langsame im Alkalischen und umgekehrt.

Eine Möglichkeit zur Veränderung der Basizität der beiden Imid-N-Atome bietet das Diphenylcarbodiimid, wenn in dessen aromatische Kerne verschiedene Substituenten eingeführt werden. Vermindert ein solcher Substituent die Basizität des Imid-N-Atomes, so ist gegenüber dem Diphenylcarbodiimid eine Erhöhung der Wasseranlagerungsgeschwindigkeit *in* alkalischer Lösung, dagegen eine Erniedrigung in saurer Lösung zu erwarten.

Wir haben unter diesem Gesichtspunkt 18 symmetrisch substituierte aromatische Carbodiimide (CD) untersucht und unsere Überlegungen voll bestätigt gefunden. Da die Wasseranlagerung an CD zum Typ der aromatischen Seitenkettenreaktionen gehört, fügen sich unsere Substituentenwirkungen der Hammettschen Regel[2]).

*) Dissertation Marburg **1952**.
) Diplomarbeit Marburg **1950.
[1]) Hetherington u. Braham, J. Amer. chem. Soc. **45**, 824 (1923).
[2]) Hammett, Physical organic Chemistry S. 340, New York u. London **1940**.

A. Der Verlauf der Wasseranlagerung

Mit Hilfe der in der vorangegangenen Abhandlung[1]) beschriebenen Bestimmungsmethode für CD auf Grundlage der Blausäureaddition, konnten wir die Wasseranlagerung bequem verfolgen. Die dort ebenfalls beschriebenen CD zeigen durchweg eine größere Alkali- als Säureempfindlichkeit, so daß wir die 75-proc. Tetrahydrofuranlösung zwar 0,1 n an Perchlorsäure, aber nur 0,02 n an Natronlauge halten konnten. Bei den besonders alkaliempfindlichen m-Halogen-CD mußte die Alkalität sogar auf 0,005 n herabgesetzt werden. Die Reaktionen verlaufen glatt pseudomonomolekular und liefern gute Konstanten. Aus den ausreagierten

Tab. I

Wasseranlagerung an sym. disubstituierte Diphenylcarbodiimide
75-proc. Tetrahydrofuran, 0,1 n-$HClO_4$, t = 20°

Nr.	Substituent	RGK $k \cdot 10^2$	H. Z. min	Schmp. der Harnstoffe Gef.*)	Lit.
1	m—NO_2	4,61	15	245	242[1a])
2	p—OCH_3	3,08	23	235—37	232[2])
3	m—CN	2,49	28	192—94	198—99[3])
4	p—CH_3	1,86	37	253—54	255[4])
5	m—CH_3	1,54	45	217—218	217[5])
6	H	1,20	58	236	235[4])
7	m—OCH_3	1,11	62	171	171[6])
8	p—F	0,97	71	255	255—256[12])
9	p—Cl	0,61	113	307	306—07[7])
10	p—Br	0,52	133	217	218—19[8])
11	p—J	0,51	136	304—05	305[9]) (Zers.)
12	m—CH_3CO	0,41	170	197—98	197—98[12])
13	m—F	0,39	175	195	195—96[12])
14	m—Cl	0,35	197	245	245[7])
15	m—Br.	0,32	219	262	263[7])
16	m—$N(CH_3)_2$	0,25	268	237—38	238[12])
17	p—$N(CH_3)_2$	0,25	276	255—56	262[10])
18	m—J	0,20	348	270	270[12])

*) Aus der Reaktionslösung isolierte Harnstoffe. Schmelzpunkte ohne Umkristallisation.

[1]) Liebigs Ann. Chem. **579**, 77 (1953).
[1a]) Offret u. Vittenet, Bull. Soc. chim. France, Mém. (3) **21**, 788 (1899).
[2]) Lossen, Liebigs Ann. Chem. **175**, 295 (1875).
[3]) Bogert u. Beans, J. Amer. chem. Soc. **26**, 481 (1904).
[4]) Weith, Ber. dtsch. chem. Ges. **9**, 821 (1876).
[5]) Cossack, Ber. dtsch. chem. Ges. **13**, 1090 (1880).
[6]) Naegeli, Tyabji u. Konrad, Helv. chim. Acta **21**, 1127 (1938).
[7]) Vittenet, Bull. Soc. chim. France, Mém. (3) **21**, 302 (1899).
[8]) Sah. Chung-HsiKas u. Si-Min Wang, Chem. Zbl. **1937**, I, 1932.
[9]) P. T. Sah u. Yü Knang Wang, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **59**, 364 (1940).
[10]) Binder, Ber. dtsch. chem. Ges. **12**, 536 (1879).
[11]) Bamberger, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1878 (1902).
[12]) Bisher nicht beschrieben.

Tab. II

Wasseranlagerung an sym. disubstituierte Diphenylcarbodiimide
75-proc. Tetrahydrofuran, 0,02 n-NaOH, t = 20°

Nr.	Substituent	RGK $k \cdot 10^2$	H. Z. min.	Schmp. der Harnstoffe Gef.*)	Lit.
1	p—$N(CH_3)_2$	0,12	568	255—56	262[10])
2	m—$N(CH_3)_2$	0,36	194	237—38	238[12])
3	p—OCH_3	0,78	89	235—37	232[2])
4	p—CH_3	0,82	84	250—54	255 u. 265[11])
5	m—CH_3	1,10	63	217—18	217[5])
6	H	3,94	18	236	235[4])
7	m—OCH_3	4,14	17	168—70	171[6])
8	p—F	15,0	5	255	255—56[12])
9	p—Cl	44,6	2	304—306	306—07[7])
10	p—Br.	23,0	3	215—217	218—19[8])
11	p—J	23,6	3	304—05	305[9]) (Zers.)

Tab. III

Wasseranlagerung an sym. disubstituierte Diphenylcarbodiimide
75-proc. Tetrahydrofuran 0,005 n-NaOH, t = 20°

Nr.	Substituent	RGK $k \cdot 10^2$	H.Z. min.	Schmp. der Harnstoffe Gef.*)	Lit.
1	H	0,38	182	236	235[4])
2	m—CH_3CO	1,05	66	185—90	196—98[12])
3	m—F	1,19	58	192—94	195—96[12])
4	m—Cl	1,25	55	244—45	245[7])
5	m—Br	1,35	52	260—62	263[7])

Lösungen erhält man sofort die entsprechenden Harnstoffe schmelzpunktrein, ein Zeichen, daß die gemessene Abnahme des CD-Gehaltes der Lösung tatsächlich der Reaktion

$$Ar—N=C=N—Ar + H_2O \cdots\rightarrow Ar—NH—\underset{\underset{O}{\|}}{C}—NH—Ar$$

entspricht. Lediglich bei stark alkaliempfindlichen CD ist der gebildete Harnstoff durch geringe Mengen polymeres CD verunreinigt (vgl. Tab. I–III). Beim Bis-(m-Cyanphenyl)- und Bis-(m-Nitrophenyl-)carbodiimid überwiegt die Polymerisation in alkalischer Lösung so stark, daß die Meßergebnisse nicht zu verwerten sind.

Hier nähert sich das Verhalten dieser CD dem des Stammkörpers, des Cyanamids, das bei p_H 8 bis 12 vor allem Dimerisation erleidet[4]).

In den Tab. I bis III sind die Ergebnisse der Messungen zusammengestellt. Man erkennt sofort den starken Einfluß der Substituenten, der im sauren Medium die Halbwertszeit um etwa eine,

[4]) Pink u. Hetherington, Ind. Engng. Chem. **27**, 834 (1935).

im alkalischen Gebiet um mehr als zwei Zehnerpotenzen schwanken läßt.

Diskussion der Meßergebnisse

Ordnet man die Verbindungen nach steigender Halbwertszeit der Wasseranlagerung in saurer Lösung, so resultiert die folgende Reihe:

$$p\text{-}OCH_3 < p\text{-}CH_3 < m\text{-}CH_3 < H < m\text{-}OCH_3 < p\text{-}F < p\text{-}Cl < p\text{-}Br < p\text{-}J < m\text{-}CH_3CO < m\text{-}F < m\text{-}Cl < m\text{-}Br < m\text{-}J.$$

Bei Anordnung nach steigender Halbwertszeit in alkalischer Lösung erhält man — entsprechend unseren Erwartungen — genau die umgekehrte Reihenfolge:

$$m\text{-}J < m\text{-}Br < m\text{-}Cl < m\text{-}F < m\text{-}CH_3CO < p\text{-}J < p\text{-}Br < p\text{-}Cl < p\text{-}F < m\text{-}OCH_3 < m\text{-}CH_3 < H < p\text{-}CH_3 < p\text{-}OCH_3 < m\text{-}N(CH_3)_2 < p\text{-}N(CH_3)_2.$$

Hier treten auch die m- und p-Dimethylaminogruppen auf, deren modifizierende Wirkung naturgemäß in saurer Lösung durch Salzbildung größtenteils ausgeschaltet ist, wobei außerdem noch die Konzentration der katalysierenden Säure stark vermindert wird. Infolgedessen findet man dort extrem große Halbwertszeiten, die direkt nebeneinanderliegen.

Die Halbwertszeiten für Bis-(m-Cyanphenyl-) und Bis-(m-Nitrophenyl-)carbodiimid liegen in saurer Lösung merkwürdigerweise viel niedriger als erwartet, ein Befund, auf den wir unten noch zu sprechen kommen. Die obige Reihe ist daher unter Ausschluß dieser Gruppierungen aufgestellt worden.

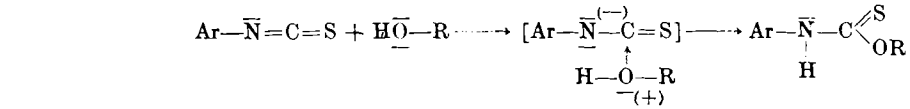
Bei den p-Halogen-CD liegen die mit 0,02 n-Natronlauge gefundenen Halbwertszeiten zwischen 2 und 5 Min. Unsere Methode liefert diese Werte nur auf etwa $\pm 50\%$ genau, so daß die Rangordnung der p-Halogene in der obigen Reihe zunächst unsicher erscheint.

Aus den zuverlässigen Abstufungen der m-Halogen-CD, die in 0,005 n-Natronlauge gemessen wurden, und aus der sonst stets gefundenen Gegenläufigkeit der Geschwindigkeiten in saurer und alkalischer Lösung scheint uns die angegebene Reihenfolge der p-Halogen-CD genügend gesichert.

Die strenge Gegenläufigkeit der Substituentenwirkungen in saurer und alkalischer Lösung rechtfertigt die Annahme eines Chemismus der Wasseranlagerung, wie er oben beim Cyanamid dargestellt wurde: Das katalysierende Proton wird am einsamen Elektronenpaar des N-Atomes angelagert, das Hydroxylion am positivierten Zentral-C-Atom.

Die obengenannte Substituenten-Reihe findet man in der Literatur wiederholt bestätigt.

So fanden Browne und Dyson[5]) für die Bildungsgeschwindigkeit von Thiourethanen aus verschieden substituierten aromatischen Senfölen und Alkohol eine Reihe der Substituenten-Wirkung, die der unseren im alkalischen Medium gefundenen völlig entspricht[6]). Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Reaktion des Alkohol-Sauerstoffs mit dem positivierten Senföl-Kohlenstoff besteht



und nicht in einer Addition des Alkohol-Protons an den Senföl-Stickstoff.

Die Reaktion von Phenylisocyanat mit Anilin verläuft ganz analog wie die Thiourethan-Bildung. Führt man Substituenten in das Phenylisocyanat ein, so erhält man nach Naegeli, Tyabji und Konrad[7]), geordnet nach steigender HZ, die Reihe

$$p\text{-}NO_2 < m\text{-}NO_2 < m\text{-}OCH_3 < H < p\text{-}CH_3 < p\text{-}OCH_3.$$

Werden die gleichen Substituenten jedoch in das Anilin eingeführt, so resultiert die umgekehrte Reihe. Infolge der Basizitätsverminderung muß z. B. die Nitrogruppe im Anilin die entgegengesetzte Wirkung entfalten wie im Phenylisocyanat. Dieses Beispiel zeigt die besondere Eignung substituierter CD für derartige Untersuchungen, da hier ein bloßer Wechsel des Reaktionsmileus genügt, um zu gegenläufigen Reihen zu gelangen.

C. Vergleich mit der Hammettschen Regel

Hammett fand[2]), daß Substituenten in m- oder p-Stellung einer aromatischen Verbindung stets einen gleichwertigen Effekt auf Reaktionen in der Seitenkette ausüben. Diese empirische Regel läßt sich durch die Gleichung

$$\log \frac{k_{subst.}}{k_{unsubst.}} = r \cdot s$$

ausdrücken, wobei r für den Reaktionstyp charakteristisch ist, während s als Substituentenkonstante davon unabhängig ist. Die Gleichung besagt, daß sich die Substituenten unabhängig von der betrachteten Seitenkettenreaktion stets in eine Reihe stellen.

[5]) Chem. Soc. [London] **1931**, 3285.

[6]) Lediglich die p-OCH_3-Gruppe erscheint noch vor p-CH_3, ein Befund, der im Vergleich mit weiteren Reihen (z. B. Fußnote [7]) unwahrscheinlich ist.

[7]) Helv. chim. Acta **21**, 1127 (1938).

In Fig. 1 und 2 sind die log der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten unserer Reaktion gegen die Hammettschen Substituentenkonstanten aufgetragen, die mit ihrer Fehlerbreite eingezeichnet sind. Bei der Wasseranlagerung an CD in saurer Lösung (Fig. 1) liegen, wie gefordert, fast alle Werte auf einer Geraden, aus deren Neigung sich die Reaktionskonstante r zu $-1{,}42$ berechnet. Die m- und p-Dimethylaminogruppe fällt naturgemäß, wie schon er-

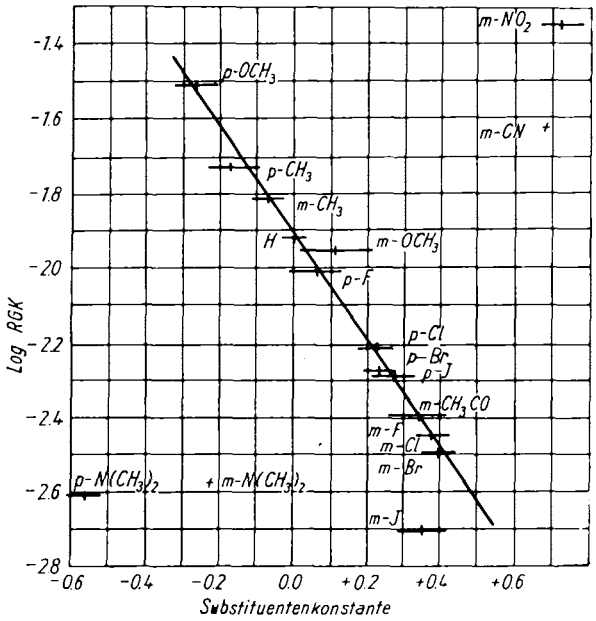


Fig. 1

wähnt, heraus. Die Abweichung des m-J-Derivates ist schwieriger zu deuten. Die völlig abseits liegenden Werte für die m-Cyan- und m-Nitrogruppe zeigen erneut, daß hier die Wasseranlagerung anders verlaufen muß. Vermutlich ist bei diesen beiden CD die Säureempfindlichkeit so stark gedämpft und die Alkaliempfindlichkeit so enorm gesteigert, daß selbst in saurer Lösung die Wasseranlagerung nach dem sonst im alkalischen Medium gültigen Chemismus verläuft. Dafür spricht, daß sich die m-Nitroverbindung reaktiver erweist als die m-Cyanverbindung, was nur für alkalische Lösungen zu erwarten ist. Außerdem berechnet sich für beide CD eine positive Reaktionskonstante, die nur bei der basenkatalysierten Reaktion auftritt.

In alkalischer Lösung folgt die Substituentenwirkung ebenfalls der Hammettschen Regel, wie Fig. 2 erkennen läßt. Für die Umsetzung in 0,02 n-Natronlauge beträgt die Reaktionskonstante + 2,68, für 0,005 n-Natronlauge + 1,44.

Die Abweichungen des p-Fluor- und p-Chlor-CD sind zweifellos durch Meßfehler bestimmt. Die übrigen Abweichungen liegen nur wenig außerhalb der Fehlerbreite.

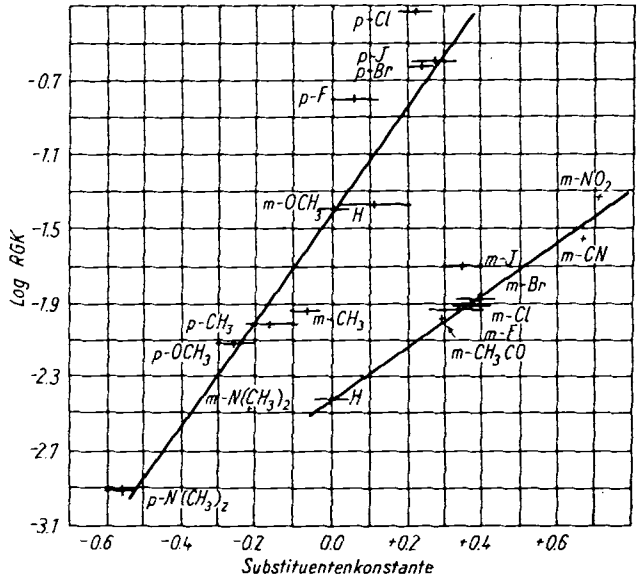


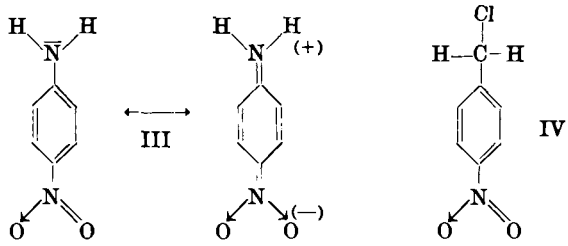
Fig. 2

Zur Deutung der Substituentenwirkung

Während Hammett[2]) annimmt, daß gleich- oder gegensinniges Zusammenwirken von induktivem und elektromerem Effekt der Substituenten die von ihm gefundene Regelmäßigkeit hervorrufen, hat Schwarzenbach[8]) zeigen können, daß gerade die Wirkungsmöglichkeit des elektromeren Effektes zur Durchbrechung der Hammettschen Regel führt. Dies läßt sich schon aus den Hammettschen Werten[2]) ablesen: Für die p-Nitrogruppe (nicht die m-Nitrogruppe!) muß er zwei Substituentenkonstanten einführen: Der s-Wert + 1,27, welcher eine besonders starke Wirkung der p-Nitrogruppe ausdrückt, gilt nur für p-Nitranilin- und p-Nitrophenol-Derivate, während der s-Wert + 0,778 für alle

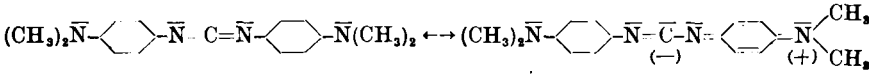
[8]) Helv. chim. Acta **22**, 360 (1939).

übrigen Verbindungen gilt. Man sieht deutlich, daß sich im ersten Falle der E-Effekt der Nitrogruppe auf die Seitenkette auswirken kann (III), während dies z. B. beim p-Nitro-benzylchlorid (IV) nicht möglich ist.



Bereits Hammett[2]) vermutet, daß auch für die Gruppen —COOH ,—CHO und —CN, die ja ebenfalls einen —E-Effekt entfalten können, zwei s-Werte verwendet werden müssen, doch liegen bisher nur Messungen an entsprechend substituierten Phenolen und Aminen vor. Es wäre daher besonders wünschenswert gewesen, die durch $-NO_2$, CH_3CO- und —CN in p-Stellung symmetrisch substituierten CD zu untersuchen. Allein die Tatsache, daß die Entschwefelung der Thioharnstoffe hier zu Senfölen führt, deutet auf die besondere Wirkung dieser p-Substituenten hin.

Ganz entsprechend muß es auch für die p-Dimethylaminogruppe, die mit einem + E-Effekt wirken kann, zwei Substituentenkonstanten geben. Diese haben erst kürzlich Gilman und Dunn[9]) aufgefunden. Nur der negativere s-Wert (—0,57 ± 0,04) fügt sich in unserem Falle der Reaktionsgeraden ein (Fig. 2), da sich infolge des Hydroxylionen-Angriffs am zentralen C-Atom des CD der + E-Effekt der p-Dimethylaminogruppe auswirken kann.



Die Wasseranlagerung in alkalischer Lösung wird daher besonders stark verzögert.

Unsere Untersuchungen bestätigen die Auffassung, daß der elektromere Effekt, wenn er sich auswirken kann, zur Durchbrechung der Hammettschen Regel führt, wenn man nicht einen besonderen +s-Wert einführt. Diese Abweichungen sind so auffällig, daß man sie umgekehrt zum Nachweis eines elektromeren Effektes benutzen kann, wie dies kürzlich Backer[10]) getan hat.

[9]) J. Amer. chem. Soc. **63**, 1339 (1941).

[10]) H. Klosterziel u. H. J. Backer, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **71**, 295 (1952).

Ob auch die induktive Wirkung eines Substituenten zur Abweichung von der Hammettschen Regel führt, diese also nur die reine Feldwirkung der Substituenten zur Grundlage hat, wie Schwarzenbach[8]) vermutet, sei dahingestellt.

Den Dr. Schleussner Fotowerken danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit sowie der Badischen Anilin- u. Sodafabrik für die Überlassung von Tetrahydrofuran.

Beschreibung der Versuche

A. Methode

Als Lösungsmittel wurde 75% Tetrahydrofuran[11]), in dem das CD gelöst wurde und 25% Wasser verwendet. Das Wasser wurde zur Zeit Null in Form von 0,4n-$HClO_4$ oder 0,08 bzw. 0,02n-NaOH zugegeben, so daß 0,1n saure oder 0,02n bzw. 0,005n alkalische Lösungen entstanden. Die Konzentration an CD war 0,1 molar unter Berücksichtigung des Gehaltes an monomerem CD[3]). Die temperierten Lösungen wurden nach dem Zusammengeben im Maßkolben 3 Min. geschüttelt und dann wieder in den Thermostaten von 20,0° gebracht. Die starke Mischungswärme macht die Werte der ersten Minuten unsicher. Zur Verfolgung des Reaktionsablaufs pipettiert man in angemessenen Zeitabständen Proben von je 5 ccm aus; wenn 50% des CD umgesetzt sind, entnimmt man Proben von je 10 ccm. In diesen wird der Gehalt an CD, wie beschrieben[3]), bestimmt.

B. Meßergebnisse

Es werden in den folgenden Tab. einige charakteristische Beispiele mitgeteilt. Die einzelnen Spalten enthalten:

1 = Zeit in Min.

2 = ccm 0,1n-KCN-Lösung

3 = mg vorhand. CD

4 = % entstand. Harnstoff

$$5 = \frac{a}{a-x} = \frac{\text{Anfangsmenge CD}}{\text{noch vorhandene Menge CD}}$$

$$6 = RGK_{20^\circ} = \frac{1}{t} \cdot 2{,}3 \log \frac{a}{a-x}$$

a) Bis-(p-Fluorphenyl-)carbodiimid. 0,1n-$HClO_4$.

1	2	3	4	5	6
0	5,00	115,0	0	—	—
36	3,29	75,6	34,2	1,52	0,011
48	2,99	68,7	40,2	1,67	0,010
98	1,82	41,8	63.6	2,75	0,010
123	1,48	34,0	70,4	3,38	0,010
168	1,03	23,5	79,6	4,90	0,009
243	0,55	12,6	89,0	9,90	0,009
288	0,35	8,0	93,0	14,31	0,009

RGK (*gemittelt*) = 0,0097. Halbwertszeit = 71 Min.

[11]) Reinigung nach S. Hünig, Liebigs Ann. Chem. **569**, 222 (1950).

b) Bis-(p-Tolyl-)carbodiimid. 0,02n-NaOH

1	2	3	4	5	6
0	5,00	111,0	0	—	—
52	3,20	71,0	36	1,56	0,0086
70	2,85	63,3	43	1,75	0,0080
94	2,35	52,2	53	2,12	0,0080
126	1,80	40,0	64	2,78	0,0081
153	1,40	31,0	72	3,57	0,0083
196	1,00	22,2	80	5,00	0,0083

RGK (gemittelt) = 0,00821. Halbwertszeit = 84 Min.

c) Bis-(m-Bromphenyl-)carbodiimid. 0,005n-NaOH.

1	2	3	4	5	6
0	5,00	176,1	0	—	—
45	2,62	92,3	47	1,91	0,0144
57	2,26	79,3	55	2,22	0,0139
70	1,97	69,4	60	2,54	0,0132
94	1,41	49,6	72	3,55	0,0135
120	1,12	39,4	78	4,48	0,0125

RGK (gemittelt) = 0,0135. Halbwertszeit = 52 Min.

C. Reaktionsprodukte*)

1. Bis-(p-Fluorphenyl-)harnstoff

Farblose Nadeln, umkristallisiert aus Methanol. Schmp. 261°.

$C_{13}H_{10}N_2OF_2$ (248,2) Ber. C 62,80 H 4,06 N 11,28
Gef. » 62,70 » 4,45 » 11,16

2. Bis-(m-Fluorphenyl-)harnstoff

Farblose Nadeln, umkristallisierbar aus Alkohol. Schmp. 195°.

$C_{13}H_{10}N_2OF_2$ (248,2) Ber. C 62,80 H 4,06 N 11,28
Gef. » 62,56 » 4,06 » 11,53

3. Bis-(m-Jodphenyl-)harnstoff

Entsteht schmelzpunktsrein bei der Wasseranlagerung an das CD in saure Lösung. Umkristallisierbar aus Methyläthylketon. Schmp. 270°.

$C_{13}H_{10}N_2OJ_2$ (464,1) Ber. C 33,65 H 2,17 N 6,05
Gef. » 33,45 » 2,45 » 6,19

4. Bis-(m-Dimethylaminophenyl-)harnstoff

Farblose Nadeln, umkristallisierbar aus Alkohol. Schmp. 238°.

$C_{17}H_{22}N_4O$ (298,4) Ber. C 68,35 H 7,42 N 18,78
Gef. » 67,82 » 7,53 » 18,60

5. Bis-(m-Acetylphenyl-)harnstoff

Farblose Nadeln, umkristallisierbar aus Alkohol. Schmp. 200°.

$C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296,3) Ber. C 69,00 H 5,44 N 9,46
Gef. » 69,46 » 5,93 » 9,50

*) Schmelzpunkte nach Kofler, korrigiert.

Die Aufspaltungsweise gemischter Säure-anhydride mit Hydroxylamin

Von *Theodor Wieland* und *Dietrich Stimming*

(Aus dem Org.-chem. Institut der Universität Mainz)

(Mit 1 Figur im Text)

(Eingegangen am 10. Dezember 1952)

Bei der vor einiger Zeit am hiesigen Institut aufgefundenen Peptid-Synthese läßt man die gemischten Anhydride aus N-acylierten Aminosäuren und Benzoesäure[1]) oder Alkylkohlensäuren[2]), ohne sie zu isolieren, mit den Anionen oder Estern zweiter Aminosäuren reagieren. Die für unseren Zweck so günstige Aufspaltungsweise der unsymmetrischen Acylierungsmittel mit Aminen, bei der die unerwünschte alternative Reaktion der fremden Anhydridhälfte zu N-Benzoyl- oder N-Alkylcarbonylverbindungen ganz in den Hintergrund tritt, hat uns nun veranlaßt, eine Anzahl weiterer Acylgruppen miteinander und mit dem Hippurylrest (als Modell für eine Peptid-Synthese) anhydridartig zu verknüpfen und die aminolytische Aufspaltungsweise dieser gemischten Anhydride quantitativ zu verfolgen. Zu diesem Zweck war zunächst geplant, die Anhydride mit einem gefärbten aromatischen Amin reagieren zu lassen, anschließend die beiden in verschiedener Menge zu erwartenden farbigen Acylamine chromatographisch voneinander zu trennen und colorimetrisch zu bestimmen. 5-Nitro-α-naphthylamin, das gelbe N-Acylverbindungen liefert, setzt sich erwartungsgemäß z. B. mit den gemischten Anhydriden aus Ameisensäure und Essigsäure, Propionsäure oder Buttersäure zu einem Gemisch der Formyl- und Acetyl-(Propionyl-, Butyryl-)verbindung um, welche mit Aceton an der Aluminiumoxydsäule voneinander getrennt werden können. Bei der darauffolgenden colorimetrischen Gehaltsbestimmung der Eluate stieß man aber auf große Schwierigkeiten, da die abgelesenen Werte auf den mit den reinen Substanzen aufgestellten Eichkurven nicht unterzubringen waren.

An den aus der Säule eluierten und in Substanz isolierten Proben von N-Acetyl-5-nitro-α-naphthylamin wurde der Grund für diese Unstimmigkeit aufgefunden. Es zeigte sich nämlich, daß man hierbei Substanzen der richtigen Zusammensetzung, aber mit verschiedenen Schmelzpunkten (210°—220°) von verschieden starker Färbung erhalten kann, bei denen es sich vielleicht um Gemische einer niedriger schmelzenden, stark absorbierenden *(aci ?-)* mit der

[1]) Th. Wieland u. R. Sehring, Liebigs Ann. Chem. **569**, 122 (1950).
[2]) Th. Wieland u. H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. **572**, 190 (1951).

bei 220° schmelzenden normalen Form des Acet-5-nitro-α-naphthylamides handelt.

Anstatt jetzt weitere farbige Amine aufzusuchen, die unseren Anforderungen entsprachen, sind wir auf eine andere nucleophile Substanz verfallen, die besonders rasch mit energiereichen Acylverbindungen reagiert, auf Hydroxylamin. Diese Verbindung bietet nämlich die Vorteile, daß sie in neutraler wäßriger Lösung, als Hydrochlorid so rasch mit Anhydriden reagiert, daß keine Disproportionierung der gemischten Anhydride durch basische Reaktion zu befürchten ist und die durch das Wasser und das Amin bewirkte Ionisierung des Anhydrids[3]) nicht zur Geltung kommt, man also im molaren Verhältnis der beiden Hydroxamsäuren gewissermaßen eine Momentaufnahme von der relativen Reaktivität der beiden Acylhälften vor sich hat.

$$R_1\text{–}COCl + N(R)_3 + R_2\cdot CO_2H \rightarrow R_1COO\cdot COR_2 \xrightarrow{NH_2OH} \begin{cases} \rightarrow R_1CONHOH + R_2CO_2H \\ \rightarrow R_2CONHOH + R_1CO_2H \end{cases}$$

Die entstehenden Hydroxamsäuren lassen sich papierchromatographisch[4]) in analytisch ausreichender Menge trennen und als Ferrikomplexe quantitativ bestimmen.

Die Versuche erfolgten prinzipiell in der Weise, daß man das Chlorid der einen Säure in Benzol unter Zusatz der äquivalenten Menge Triäthylamin oder N-Äthylpiperidin mit der zweiten (wasserfreien) Säure zum gemischten Anhydrid reagieren ließ und nach einigen Minuten rasch vom gebildeten Hydrochlorid der tertiären Base absaugte. Die klare Lösung wurde nun mit der wäßrigen Lösung eines Überschusses vom Hydroxylamin-hydrochlorid bei Zimmertemperatur kräftig geschüttelt und i. V. vom Benzol befreit. Dann wurde mit der Kapillare ein Streifen auf Schleicher-Schüll-Papier (2043b) aufgetragen und mit einer Mischung aus sec. Butanol-90-proc. Ameisensäure-Wasser (75:15:10) aufsteigend nach der Zylindermethode[5]) entwickelt. Nach dem Trocknen wurde mit Ferrichloridlösung besprüht, getrocknet, jede rote streifenförmige Zone ausgeschnitten und durch kapillaren Wasserabstieg nach dem Heber-Prinzip unter Vermeidung der Verdunstung völlig eluiert. Daraufhin erfolgte die colorimetrische Auswertung der auf die richtige Konzentration gebrachten Eluate im Spectralphotometer nach Kortüm (Filter GG 2/V G 3) im Vergleich zu einer aus analysenreiner Vergleichssubstanz bereiteten Lösung.

Zu Anfang unserer Versuche, als mit der genau äquivalenten Menge Hydroxylamin umgesetzt wurde, traten in den Papierchromatogrammen einige Stunden

[3]) A. R. Emery u. V. Gold, J. chem. Soc. **1950**, 1443.

[4]) K. Fink u. M. R. Fink, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **70**, 654 (1949); E. R. Stadtman u. H. A. Burker, J. biol. Chemistry **184**, 769 (1950).

[5]) R. Williams u. H. M. Kirby, Science (New York) **107**, 481 (1948).

nach dem Besprühen mit Ferrichloridlösung schwachrote Streifen größeren R_f-Wertes auf, die kleine Mengen mitgebildeter Di-acylhydroxylamine RCONHOCOR anzeigten.

Solche energiereiche Acylverbindungen werden durch die Feuchtigkeit auf dem Chromatogramm hydrolysiert und gehen dann in die farbgebenden Hydroxamsäuren über. Durch Verwendung der doppelten Menge Hydroxylaminhydrochlorid läßt sich diese störende Nebenreaktion völlig unterdrücken.

Die erste Anhydrid-Kombination von zwei Acylgruppen, die wir mit der neuen Methode im Vergleich zu bereits vorliegendem Material untersuchten, war die aus Chloressigsäure und Essigsäure, die aus Cloracetylchlorid und Eisessig in der beschriebenen Weise hergestellt wurde. Dieses gemischte Anhydrid ist vor einiger Zeit von A. R. Emery und V. Gold[3]) aus Chloressigsäure und Keten synthetisiert und durch Hochvakuumdestillation in reiner Form isoliert worden. Die Untersuchung seiner Aufspaltungsweise mit aromatischen Basen erfolgte dort durch quantitative Chlorbestimmung des in wäßrig-neutraler Lösung befindlichen (Chloracetat) und des in Benzol löslichen Anteils (Chloracetanilide) und ergab, daß sich bei der Reaktion in Benzol mit Anilin 6,1 mal soviel Chloracetylanilin als Acetanilid, mit 2,4-Dichloranilin, 5,5 mal soviel Chloracetyl- als Acetylverbindung bildeten. Wir fanden mit Hydroxylamin ein molares Verhältnis von 5,3 : 1, so daß unsere Versuchstechnik trotz der Gegenwart von Wasser geeignet schien, vergleichbare Ergebnisse zu liefern. Die von den englischen Autoren beobachtete große Unbeständigkeit des gemischten Anhydrids trat in unserer Versuchsanordnung nicht in Erscheinung, wobei wir uns allerdings hüteten, einen Überschuß an Base oder freier Säure auftreten zu lassen, da unter solchen Umständen die Disproportionierung gefördert werden soll.

Um für die weiteren Versuche einen Überblick über die Beständigkeit der umzusetzenden Verbindungen zu erhalten, wurde in diesem und auch in anderen Fällen das Acylierungsverhältnis AV, d. h. das molare Verhältnis der bevorzugten zu der in kleinerer Menge auftretenden Hydroxamsäure nach verschiedener Aufbewahrungsdauer der benzolischen Anhydridlösungen und Zusatz des Hydroxylamins nach bestimmten Zeiten ermittelt. Gehen nämlich zwei Molekeln eines unsymmetrischen Anhydrids in zwei symmetrische über, so ist am Ende dieser Disproportionierung ein AV von 1 zu erwarten. Im beschriebenen Fall war AV (Konzentration von Chloracethydroxamsäure: Acethydroxamsäure) innerhalb von 30 Minuten konstant, nämlich nach

0	5	15	30 Min.
AV = 4,94	5,6; 4,9; 5,8; 5,3; 5,0; 5,6	5,8; 5,3	5,0; 5,6

Diese Zusammenstellung gibt gleichzeitig einen Begriff von der Genauigkeit unserer Meßmethodik, wobei die größte Abweichung vom Mittelwert etwa $\pm$ 10% beträgt.

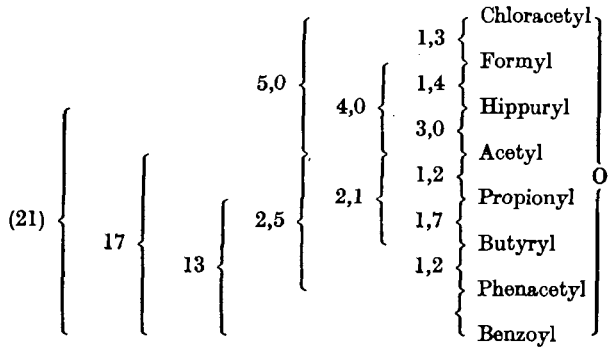
Man konnte nun dazu übergehen, die Verhältniszahlen für andere Kombinationen zu ermitteln, wobei wir zunächst die Gelegenheit benützten, uns von der Zuverlässigkeit der angewandten Methode noch dadurch zu überzeugen, daß wir jede Acylhälfte einmal als Säurechlorid, das andere Mal als wasserfreie Säure zur Reaktion brachten. Am Beispiel des gemischten Acetyl-benzoyl-anhydrids ergab sich nach seiner Herstellung aus Acetylchlorid und Benzoesäure ein AV (Benz.:Acet.) von *17,3; 16,7; 16,1;* aus Benzoylchlorid und Eisessig ein solches von *16,0* und *18,2*. Die Durchschnittswerte der Verhältniszahlen sämtlicher von uns untersuchter Fälle sind in Tab. I aufgeführt, wobei mit R_1 diejenige Acylgruppe bezeichnet wird, die vorwiegend mit Hydroxylamin reagiert.

Tab. I

	R_1	R_2	AV
1.	Acetyl	Propionyl	1,17
2.	Formyl	Hippuryl	1,40
3.	Propionyl	Butyryl	1,66
4.	Acetyl	Butyryl	2,05
5.	Acetyl	Phenacetyl	2,30
6.	Hippuryl	Acetyl	3,0
7.	Formyl	Acetyl	4,0
8.	Chloracetyl	Acetyl	5,3
9.	Propionyl	Benzoyl	13,0
10.	Acetyl	Benzoyl	17,0
11.	Hippuryl	Benzoyl	21,0

Tab. II

Gemessene AV-Werte



Ordnet man die Acylgruppen nach abfallender Fähigkeit, aus einem gemischten Anhydrid heraus Hydroxamsäure zu bilden in eine Acylierungsreihe ein, so ergibt sich Tab. II.

Daraus läßt sich eine Gesetzmäßigkeit erkennen, die für das Verhältnis der *AV*-Werte zu gelten hat. Es ist nämlich das Produkt der *AV*-Werte von untereinander angeführten Acylkombinationen, die einen gemeinsamen Acylrest enthalten, etwa gleich mit dem *AV*, das das Anhydrid aus den beiden voneinander entfernt stehenden Acylhälften ergibt. Dies geht aus der elementaren Beziehung

$$\frac{R_1NHOH}{R_2NHOH} \cdot \frac{R_2NHOH}{R_3NHOH} = \frac{R_1NHOH}{R_3NHOH}$$

notwendig hervor. Zum Beispiel betragen die bei der Kombination Formyl- Hippuryl und Hippuryl-Acetyl gemessenen Werte *1,4* und *3,0*, ihr Produkt *4,2* und der beim Formyl-acet anhydrid experimentell bestimmte Wert *4,0*. Dieses Kombinationsprinzip der Acylierungsverhältnisse scheint bei höheren *AV*-Werten schlechter zu stimmen; macht man sich jedoch klar, daß ein *AV*-Wert von 20, wie er zum Beispiel bei der Aufspaltung von Hippur-benzoylanhydrid gemessen wird, einem Mengenverhältnis von 95% Hippurhydroxamsäure und 5% Benzhydroxamsäure entspricht und der aus Tab. II errechnete *AV*-Wert von 50 einem solchen von 98% Hippurhydroxamsäure und 2% Benzhydroxamsäure, so sieht man, daß bei diesen extremen Verhältniszahlen die Genauigkeit unserer Messung nicht mehr ausreicht. Wir sehen aber in der exakten Gültigkeit bei den kleineren Werten eine Möglichkeit, ohne eine direkte Messung rechnerisch eine quantitative Auskunft über das zu erwartende *AV* eines Anhydrids aus zwei beliebigen Acylhälften zu erhalten.

Aus den von uns gemessenen *AV*-Werten ist das Verhältnis der Reaktionsgeschwindigkeiten der jeweiligen beiden Acylhälften mit Hydroxylamin abzulesen. Für die Aufspaltungsweise der unsymmetrischen Anhydride durch das nucleophile Hydroxylamin dürfte im Prinzip das Verhältnis der Geschwindigkeiten der Addition an die beiden elektrophilen Carbonylkohlenstoffe der Anhydridmolekel maßgebend sein, und diese wird durch den relativen Elektronenmangel an den beiden konkurrierenden Zentren bestimmt. Diese Ansicht ist mit den experimentellen Befunden leicht vereinbar. Wie man sieht, reagieren diejenigen Acylhälften vorwiegend mit Hydroxylamin, deren andere Derivate wie Ester oder Phenylnitrosamine C_6H_5-N (NO)-COR leichter der hydrolytischen oder aminolytischen Spaltung anheimfallen*). Bei den Chloracetyl-

*) Vgl. dazu die Tab. IV bei R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **573**, 174 (1951).

derivaten ist infolge des starken induktiven Effekts der C-Cl-Bindung das Carbonylkohlenstoffatom besonders leicht durch nucleophile Agentien angreifbar. Die Carbonylgruppe des Acetylrests in Verbindung mit kohlenstoffreicheren aliphatischen Acylresten weist gegenüber diesen eine größere Elektronenaffinität auf, was auf die stärker elektronenabstoßende Wirkung größerer Alkylgruppen zurückgeführt wird. Bei der Formylgruppe, wo die Hyperkonjugation wegfällt, ist eine höhere Reaktionsbereitschaft als bei der Acetylgruppe zu erwarten. All diese theoretischen Voraussagen werden durch das Experiment bestätigt. Im Prinzip gehorcht die Reihe bis hierher denselben Gesetzen, die auch die Größe der Dissoziationskonstanten der zugrunde liegenden freien Säuren beherrschen. Es besteht jedoch zwischen diesen und dem Grad der Angreifbarkeit durch Hydroxylamin in den gemischten Anhydriden nicht durchgehend Parallelität, wie das Verhalten des Benzoylrests zeigt. Während Benzoesäure mit einer Diss. Konst. von $6{,}5 \times 10^{-5}$ gegenüber der Essigsäure ($1{,}8 \times 10^{-5}$) deutlich stärker ist, wird der Benzoylrest in anhydridartiger Kombination mit allen anderen Acylresten besonders langsam angegriffen. Dies zeigt sich schon in der geringen Geschwindigkeit der Verseifung oder Aminolyse aller Derivate der Benzoesäure, bei unseren Versuchen in der Tatsache, daß der Benzoylrest am Ende der Acylierungsreihe steht. Man darf den Grund für diese Resistenz wohl darin suchen, daß die zur Addition des nucleophilen Agens fähige Grenzform des Acylrests beim Benzoyl infolge einer (in zahlreichen Messungen bestätigten) Resonanzstabilisierung, bei welcher die Bindungselektronen des Carbonyls mit einbezogen sind, in geringerer Menge vorliegt. Zu diesem Hinderungseffekt kommt sicherlich noch ein sterischer hinzu. Die Untersuchung des Verhaltens substituierter Benzoesäuren in unserer Anordnung mag zur weiteren Klärung dieser Fragen geeignet sein.

In einer von J. R. Vaughan jr. und R. L. Osato[6]) angestellten Versuchsreihe wurden die Ausbeuten an Carbobenzoxy-glycinanilid aus den gemischten Anhydriden von Carbobenzoxyglycin mit 25 verschiedenen aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren in Toluol verglichen. Soweit man unsere Versuche mit diesen in vieler Beziehung andersartig angestellten vergleichen kann, zeigt sich auch dort, daß die Angriffsgeschwindigkeit des Amins auf den Acetyl-, Phenacetyl- und Benzoylrest im gleichen Sinne geringer wird. Die von uns nicht untersuchten Reste verzweigter Fettsäuren werden hier besonders schlecht attackiert, so daß die Kombination des Carbobenzoxyglycins mit diesen die höchsten Ausbeuten an Anilid und Peptidestern lieferte.

[6]) J. Amer. chem. Soc. **73**, 5553 (1951).

Der bei den Peptid-Synthesen und anderen Acylierungsreaktionen besonders bewährte Rest der Alkylkohlensäuren[7]) ist am Beispiel der Carbaethoxy-Gruppe ebenfalls in unseren Untersuchungen mit einbezogen worden. Stellt man aus einer beliebigen wasserfreien aliphatischen Carbonsäure im indifferenten Lösungsmittel unter Zusatz von 1 Mol tertiärer Base mit Chlorkohlensäureäthylester das gemischte Anhydrid her, und läßt anschließend mit wäßriger Hydroxylamin-hydrochloridlösung reagieren, so findet man im Papierchromatogramm stets nur die von der aliphatischen Säure abgeleitete Hydroxamsäure; eine Andeutung für das Vorliegen der Äthylcarbohydroxamsäure ist nicht zu entdecken. Dieser Befund konnte auf eine gänzlich einseitige Aufspaltung dieses Typs von gemischten Anhydriden schließen lassen, er hätte aber auch dadurch bedingt sein können, daß die zweite Hydroxamsäure in unserer Versuchsanordnung nachträglich zerfallen war. Die Verbindung $H_5C_2OCO\text{-}NHOH$, „Oxyurethan", ist zwar von Hantzsch[8]) aus Chlorkohlensäureester und Hydroxylamin in conz. Sodalösung erhalten worden; die Reaktion des Säurechlorids in Benzol in Gegenwart einer tertiären Base mit wäßriger Hydroxylaminlösung ergab jedoch kein Produkt, das mit Ferrichlorid reagierte, und auch in einem nach Hantzsch vorgenommenen Umsatz verlief dieser Nachweis des Oxyurethans ohne vorherige Isolierung sehr unbefriedigend. Es trat nämlich in saurer Lösung Gasentwicklung und Entfärbung des Ferri-ions unter Reduktion ein, so daß unser papierchromatographischer Befund nicht für das Fehlen dieser Hydroxamsäure im Reaktionsansatz beweisend war. Wir haben deshalb hier das Acylierungsverhältnis direkt colorimetrisch kontrolliert, indem wir die Extinktionen der aus Acetanhydrid gebildeten Hydroxamsäure mit der aus einer äquivalenten Menge Eisessig über dessen gemischtes Äthylkohlensäureanhydrid gebildeten nach Zusatz von Eisenchlorid verglichen. Dabei fanden wir vollständige Übereinstimmung der nach beiden Methoden gebildeten Acethydroxamsäuremengen. Es sind also aliphatische Carbonsäuren in Form ihrer gemischten Kohlensäure-halbester-anhydride als Reagenzien für eine quantitative Acylierung des Hydroxylamins zu gebrauchen. Das gemischte Anhydrid mit Ameisensäure

---

[7]) Th. Wieland u. H. Bernhard, Liebigs Ann. Chem. **572**, 190 (1951); R. A. Boissonas, Helv. chim. Acta **34**, 874 (1951); J. R. Vaughan, jr. u. R. L. Osato, J. Amer. chem. Soc. **74**, 676 (1952); Th. Wieland u. E. Bokelmann, Naturwissenschaften **38**, 384 (1951); Th. Wieland, W. Schäfer u. E. Bokelmann, Liebigs Ann. Chem. **573**, 99 (1951); Th. Wieland, E. F. Möller und G. Dieckelmann, Chem. Ber. **85**, 1035 (1952); R. Schwyzer, Helv. chim. Acta **35**, 1903 (1952); M. W. Cronyn u. J. Jiu, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4726 (1952); J. C. Sheehan u. D. A. Johnson, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4726 (1952).

[8]) Chem. Ber. **27**, 1254 (1894).

erwies sich allerdings als äußerst zerfallsbereit. Sogar bei -15^0 entwickelte die benzolische Lösung kräftig CO_2.

Es ergibt sich aus dem einseitigen Spaltungsverlauf von Anhydriden aus Äthylkohlensäure und Carbonsäuren eine Konsequenz, mit deren Ausarbeitung wir zur Zeit beschäftigt sind. Zur quantitativen Analyse eines Gemisches der niederen Fettsäuren kann man heute erfolgreich verschiedene chromatographische Methoden heranziehen[9]). Eine wesentliche Verfeinerung der quantitativen papierchromatographischen Arbeitsweise ist nun davon zu erwarten, daß man das wasserfreie Analysengemisch mit Chlorkohlensäureester in der beschriebenen Weise in die gemischten Anhydride verwandelt und diese dann mit Hydroxylamin zum Gemisch der Hydroxamsäuren reagieren läßt. Es erfolgt dann deren papierchromatographische Trennung und quantitative Auswertung in der hier beschriebenen Weise.

Beschreibung der Versuche

Darstellung der gemischten Anhydride und Reaktion mit Hydroxylamin·HCl

0,01 Mol einer wasserfreien Carbonsäure wurden zusammen mit ebensoviel Triäthylamin oder N-Äthylpiperidin in 20 ccm trocknem Benzol gelöst; dann wurde auf 0° abgekühlt und nicht zu schnell 0,01 Mol eines Säurechlorids zugefügt. Nach dem raschen Absaugen des Hydrochlorid-Niederschlags wurde die klare Lösung ohne zu kühlen mit der Lösung von 1,4 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 5 ccm Wasser einige Minuten kräftig geschüttelt und dann i. V. vom Benzol befreit.

Papierchromatographie der Hydroxamsäuren

5 cm parallel zum unteren, schmaleren Rand eines rechteckigen Bogens (25 × 35 cm) von Schleicher-&-Schüll-Filterpapier (2043b) wurde mit einer Kapillare ein 20 cm breiter, 1 cm dicker Streifen der oben erhaltenen Lösung des Hydroxamsäuregemischs gezogen. Nach dem Eintrocknen wurden die Bogen in bekannter Weise[5]) zu Cylindern gerollt, die mit einer Büroklammer zusammengehalten wurden und 1—2 cm tief in die auf dem Boden eines dicht verschließbaren Glasbehälters befindliche Chromatographierflüssigkeit eingestellt. Nachdem das Lösungsmittel (nach 8—12 Stunden) am oberen Rand des Papiers angekommen war, wurde das Chromatogramm an der Luft getrocknet und mit der Lösung von 1 g $FeCl_3$ in 3 ccm Wasser + 27 ccm Methanol, dem zur Vermeidung der Hydrolyse 2n wäßrige Salzsäure bis zur klaren Lösung zugesetzt war, nachhaltig besprüht. Nach kurzem Trocknen wurden die roten streifenförmigen Zonen aus dem Bogen ausgeschnitten und wie folgt eluiert.

Quantitative Elution und colorimetrische Bestimmung

Man versah die substanzhaltigen Papierstreifen durch Zuschneiden eines Endes mit einer nicht zu stumpfen Spitze und ließ zunächst durch knappes Eintauchen des anderen Endes in Wasser den Farbstoff bis über die Mitte des Streifens hinaufwaschen. Dann wurde der Streifen so in eine mit Wasser gefüllte Porzellanschale gelegt, daß die Spitze und die substanzhaltige Hälfte außen herabhingen, das Ganze mit einer dichtschließenden Glasglocke überdeckt. Durch

[9]) Siehe in F. Cramer, Papierchromatographie, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1950.

Tab. III

R_f-Werte der auftretenden Hydroxamsäuren auf Schleicher-& -Schüll-Papier 2043b in sec. Butanol-Ameisensäure-Wasser (75:15:10)

Hydroxamsäure	R_f-Wert
Formyl	0,33
Acetyl	0,45
Chloracetyl	0,52
Hippuryl	0,62
Propionyl	0,64
Butyryl	0.73
Benzoyl	0,73
Phenacetyl	0,74
Acetyl-O-acetyl	0,72
Benzoyl-O-benzoyl	0,85

kapillaren Wasserabstieg erfolgte nun die Elution in ein unter der Spitze aufgestelltes Gefäß, wobei die gesamte Farbstoffmenge in 1—2 cm³ klarer Lösung erhalten wurde.

Zur colorimetrischen Bestimmung wurde mit 0,3 cm³ 2n-Salzäure +0,3 cm³ 12-proc. Trichloressigsäure (p_H 2,0) versetzt, mit Wasser auf 20 ccm aufgefüllt[10]) und im Spektrophotometer nach Kortüm (Filter GG2/VG 3 = 509 bis 546 mμ) die Konzentration gegen eine nur $FeCl_3$-haltige, analog zusammengesetzte Vergleichslösung bestimmt.

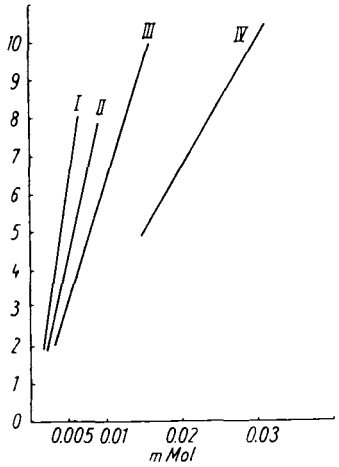


Fig. 1

Eichkurven der Ferrikomplexe von Hydroxamsäuren

I Benz-
II Phenylacet-
III Acet-, Propion-, Butyr-
IV Chloracet-, Hippuryl-
} hydroxamsäure

Auf der Ordinate sind die Trommelteilstriche am Kortüm-Spektralphotometer angegeben. (Filter GG 2/VG 3.)

[10]) F. Lipmann u. E. C. Tuttle, J. biol. Chemistry **159**, 21 (1945).

In Fig. 1 sind die Eichkurven, die an reinen Substanzen erhalten wurden, eingezeichnet. Wie man sieht, bestehen bedeutende Unterschiede in der Extinktion der Eisensalze unter den von verschiedenen Acylresten abgeleiteten Hydroxamsäuren.

Darstellung der Eichsubstanzen

Acet-, Propion- and Butyr-hydroxamsäure nach[11]),
Benz- und Phenylacet-hydroxamsäure nach[12]),
Chloracethydroxamsäure nach[13]).

Hippurylhydroxamsäure wurde von Herrn Dipl.-Chem. H. Fritz aus dem Ester mit alkoholischer NH_2OH-Lösung dargestellt. Schmp. 159—160°.

Formylhydroxamsäure ist nur schwierig in reiner Form darzustellen. Aus der zwanglosen Einfügbarkeit des Formylrests in die Acylierungsreihe (Tab. 2) geht die ohnedies sehr plausible Übereinstimmung der Extinktion ihres Ferrikomplexes mit denen der homologen Fettsäuren (Kurve III in Fig. 1) hervor.

Über einige Derivate der Maltose

Von *Burckhardt Helferich* und *Wolfgang Speicher**)

(Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn)

(Eingegangen am 13. Dezember 1952)

Derivate von reduzierenden Disacchariden mit Veränderungen am Kohlenstoffatom 1′ (z. B. Säuren, Glykoside) und 2′ (Osone) des reduzierenden Zuckerbausteins sind zahlreich bekannt und haben zur Prüfung der Spezifität der Fermente gedient, die solche Disaccharide spalten. Dagegen sind Derivate von reduzierenden Disacchariden mit Änderungen nur im ersten, nicht reduzierenden Zuckerbaustein bisher kaum zugänglich.

In der folgenden Arbeit ist es gelungen, eine Reihe derartiger Derivate der Maltose herzustellen, die Änderungen am 6-Kohlenstoffatom des nicht reduzierenden Zuckerbausteins zeigen. Trotz der meist geringen Kristallisationsneigung von Maltose und Maltosederivaten wurde gerade dieser Zucker gewählt, weil die Spezifität von maltosespaltenden Enzymen — Maltase, α-Glykosidase ? — noch nicht in allen Fällen einwandfrei geklärt ist.

---

[11]) A. Miolati, Chem. Ber. **25**, 699 (1892).
[12]) L. W. Jones u. C. D. Hurd, J. Amer. chem. Soc. **43**, 2422 (1921).
[13]) L. W. Jones u. L. F. Werner, ebenda **39**, 413 (1917).
*) Dissertation W. Speicher, Bonn 1952.

Zunächst mußte die reduzierende Gruppe des Zuckers durch Darstellung eines Maltosids maskiert werden. Es wurde das Benzhydrol-β-maltosid hergestellt, von dem man erwarten darf, daß es, leichter noch als Benzyl-Glykoside, durch katalytische Hydrierung in Zucker und Aglykon wieder gespalten wird. Die Ausbeute an diesem Benzhydrol-β-maltosid war aber so gering, daß als Ausgangsmaterial das schon bekannte Benzyl-β-maltosid[1]) gewählt wurde. Seine Darstellung aus Acetobrommaltose und Benzylalkohol konnte verbessert werden. Wir haben uns davon überzeugt, daß der Benzylrest durch katalytische Hydrierung als Toluol ohne Änderung des Zuckeranteils in sehr guter Ausbeute wieder abgespalten werden kann.

In dem Benzylmaltosid sind noch zwei primäre Hydroxylgruppen vorhanden. Trotzdem gelingt es, in Pyridin mit nur 1,5 Mol Tritylchlorid und nachträglicher Acetylierung ein einheitliches Monotrityl-hexaacetyl-benzyl-β-maltosid in einigermaßen brauchbarer Ausbeute zu gewinnen. Die weiteren Reaktionen mit dieser Substanz konnten den Beweis erbringen, daß in diesem Präparat die Trityläthergruppe am 6-Kohlenstoffatom des nicht reduzierenden Zuckerbausteins sitzt (I).

Aus dieser Substanz läßt sich die Tritylgruppe mit Bromwasserstoff in Eisessig glatt abspalten. Das so entstandene 2,3,4, 2′3′6′-Hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (II) ließ sich in den 6-Tosylester (III), dieser in das 6-Jodderivat (IV), und dieses in das 6-Desoxyderivat (V) überführen, welches schließlich durch Entacetylieren das 6-Desoxy-benzyl-β-maltosid (VI) ergab. Diese Substanz stellt ein 4-(α-Isorhamnosido)-benzyl-β-Glucosid dar.

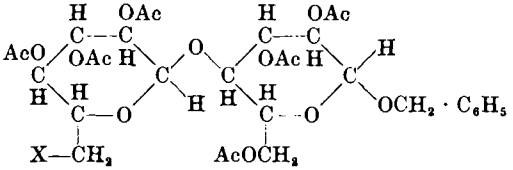
Es ist aus früheren Arbeiten bekannt, daß die α-Glucosidase gegenüber Änderungen im Zuckeranteil der α-Glucoside sehr empfindlich ist, daß z. B. α-Isorhamnoside von diesem Ferment nicht gespalten werden[2]). In voller Übereinstimmung damit wird auch das 6-Desoxybenzyl-β-maltosid von Hefe-α-glucosidase nicht gespalten, während Benzyl-β-maltosid in d-Glucose und Benzyl-β-d-glucosid gespalten wird.

Es wurde schließlich aus dem Hexaactyl-benzyl-β-maltosid (II) durch Kondensation mit Acetobromglucose ein Deka-acetat des β-Benzyl-glycosids von einem Trisaccharid, der 6-(β-Glucopyranosyl)-maltose, hergestellt (VII).

[1]) H. Fischer u. F. Kögl, Liebigs Ann. Chem. **436**, 225 (1924).

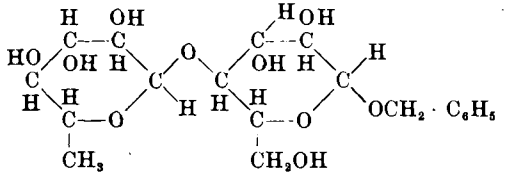
[2]) B. Helferich, W. Klein u. W. Schäfer, Ber. dtsch. chem. Ges. **59**, 79 (1926); S. Petersen, Sächs. Akad. d. Wiss., Leipzig **85**. 154 (1933); Chem. Zbl. **1934**, I (1825); E. Fischer, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 2985 u. 3479 (1894).

Der zugrunde liegende Zucker, ein Trisaccharid aus d-Glucose, hat Interesse im Vergleich mit Abbauprodukten der Stärke[3]).



I: $X=(C_6H_5)_3C—O—$; II: $X=HO—$; III: $H_3C \cdot C_6H_4 \cdot SO_2 \cdot O—$;
IV: $X=J—$; V: $X=H—$; VII: $X=[C_6H_7O_5(CH_3 \cdot CO)_4] \cdot O—$

VI



Beschreibung der Versuche

Hepta-acetyl-benzyl-β-maltosid[1])

400 ccm Essigsäureanhydrid werden mit 2,4 ccm 72-proc. Überchlorsäure vermischt. Zu dieser Lösung werden im Lauf von 30 Min. unter Rühren und Kühlen 100 g Maltose (krist., „Merck") in Portionen zugegeben, so daß die Temperatur zwischen 30 und 40° bleibt. Dann werden in der Lösung 30 g roter Phosphor aufgeschlämmt und unter Eiskühlung 180 g Brom und danach 34 ccm Wasser so langsam zugetropft, daß die Temperatur 20° nicht übersteigt[4]). Nach 5-stündigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur und nach Verdünnen mit 300 ccm Benzol wird vom Phosphor abgesaugt, es wird die Mischung in etwa 3 l *Eiswasser eingerührt, die Benzolschicht wird abgehoben* (Zugabe von $CaCl_2$ oder NaCl erleichtert die Trennung), mit Wasser (zweimal), dann mit $NaHCO_3$-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen und die wäßrigen Lösungen werden noch mit etwas Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzollösungen werden etwa 15 Stunden mit $CaCl_2$ getrocknet und — in zwei Portionen mit je 90 ccm abs. Benzylalkohol, 60 g Siccon, 25 g ZnO (vorher 5 Stunden auf 110° erhitzt) und etwas Jod — 24 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Nach dem Absaugen der unlöslichen Anteile (Zinksalze, Trockenmittel) wird durch 3- bis 4-stündiges Destillieren mit Wasserdampf das Benzol und die Hauptmenge des überschüssigen Benzylalkohols entfernt. Der in Wasser unlösliche Sirup wird nach dem Abgießen des Wassers mit Methanol zur Kristallisation gebracht und das Kristallisat dann aus je etwa 600 ccm Methanol durch Zusatz von heißem Wasser zur heißen Lösung bis zur beginnenden Trübung umkristallisiert. Durch weiteres zweimaliges

[3]) J. M. Sugihara u. M. L. Wolfrom, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3357 (1949); S. C. Pan, L. W. Nicholson u. P. Kolachov, J. Amer. chem. Soc. **73**, 2547 (1951); M. L. Wolfrom, A. Thompson u. T. T. Galkowski, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4093 (1951); L. Asp u. B. Lindberg, Acta chem. skand. **5**, 665 (1951).

[4]) M. Bárczai-Martos u. F. Körösy, Nature **165**, 369 (1950); ref. in Angew. Chem. **62**, 469 (1950).

Umkristallisieren der nunmehr vereinigten Portionen auf die gleiche Weise — 1 l Methanol (zunächst mit Kohle) und Zusatz von heißem Wasser — erhält man 75 g Heptaacetyl-β-benzyl-maltosid vom Schmp. 121—123° (unkorr.), d. h. in einer Ausbeute von 37% d. Th.

Benzyl-β-maltosid[1])

30 g Hepta-acetyl-benzyl-β-maltosid werden in wenig abs. $CHCl_3$ gelöst. Zu der Lösung werden 60 ccm einer Auflösung von 2,3 g Na in 100 ccm abs. Methanol zugegeben unter Kühlung mit Eis-kochsalz. Nach $1^1/_2$-stündigem Aufbewahren bei etwa —20° wird mit 100 ccm Eiswasser vermischt, die Natronlauge durch Zusatz von n-H_2SO_4 bis zur schwachen Rosafärbung von Phenophtalein abgestumpft; die $CHCl_3$-Schicht wird abgehoben und die wäßrige Lösung i. V. zum Sirup eingedampft. Nach dem Trocknen über P_2O_5 wird die spröde Masse mit Methanol ausgezogen, die entstandene Lösung nach dem Absaugen des Na_2SO_4 erneut i. V. eingedampft und der zurückbleibende Sirup durch Animpfen zur Kristallisation gebracht. Die ersten Impfkristalle entstanden durch Verreiben des Sirups mit Methanol und Essigester im Verlauf von 3 Wochen. Ausbeute 16 g, d. h. etwa 90% d. Th. Die Substanz läßt sich umkristallisieren durch Auflösen in möglichst wenig Methanol, Zusatz von Essigester bis kurz vor der bleibenden Trübung und Animpfen. Sie schmilzt dann bei 142—145°.

6-Trityl-hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (I)

7,5 g Benzyl-β-maltosid (es kann dazu auch das nicht umkristallisierte amorphe Rohmaterial [s. oben] verwandt werden) werden in 50 ccm abs. Pyridin etwa 15 Stunden über 20 g Drierit aufbewahrt. Nach Zugabe von 7 g Tritylchlorid (1,45 Mol) wird unter zeitweiligem Schütteln 11 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, danach wird Essigsäureanhydrid (25 ccm) zugegeben und weitere 7 Tage aufbewahrt. Zwei auf diese Weise hergestellte Mischungen werden nach dem Absaugen von Drierit (etwas Nachwaschen mit Methanol) in 4 l Wasser eingerührt. Es fällt eine klebrige Masse, die aber durch mehrmalige Erneuerung des Wassers fest und bröckelig wird. Sie wird abgesaugt, auf der Nutsche mit Wasser gewaschen, abgepreßt und noch feucht aus etwa 600 ccm Methanol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert. Nach vier weiteren Kristallisationen aus je 400 ccm Methanol erhält man das Tritylderivat rein, vom Schmp. 169—170°, in einer Ausbeute von 11,15 g, etwa 35% d. Th. Die Substanz bildet kleine feine Nädelchen, die Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse reduzieren und mit konz. H_2SO_4 die Halochromie (Orange) der Trityläther geben. Sie zeigt etwa die Löslichkeiten der Acetylzucker.

$C_{50}H_{54}O_{17}$ (926,93) Ber. C 64,79 H 5,87
Gef. » 64,80 » 5,73

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{+\ 2{,}50 \cdot 5}{0{,}2013 \cdot 1} = +62{,}1^\circ\ (CHCl_3)$$

2,3,4,2',3',6'-Hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (II)

8 g 6-Monotrityl-hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (I) in 20 ccm Eisessig werden unter Eiskühlung mit 3 ccm einer bei 0° gesättigten Lösung von HBr in Eisessig versetzt. Unter Gelbfärbung der Lösung scheidet sich beim Umrühren rasch Tritylbromid in fast der berechneten Menge (2,62 g) ab, das sofort abgesaugt und mit wenig Eisessig ausgewaschen wird. Das Gesamtfiltrat wird in 100 ccm $CHCl_3$ aufgenommen, diese Lösung mit Wasser säurefrei gewaschen, mit Siccon getrocknet (40 Min.), bei höchstens 35° i. V. eingedampft und der sirupöse Rückstand durch Verreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht. Rohausbeute 5,25 g, d. h. fast 89% d. Th. Dreimaliges Umkristallisieren, durch Anreiben mit sehr wenig $CHCl_3$ und Zugabe von 60—70 ccm abs. Äther, reinigt die Substanz

von den letzten Resten von Tritylbromid (keine Halochromie mit konz. H_2SO_4 mehr) und erhöht den zunächst unscharfen Schmp. auf 162—164°. Die Ausbeute an diesem reinen Produkt beträgt immerhin noch 4,2 g, d. h. über 70% d. Th. Die Substanz zeigt etwa die Löslichkeit der Acetylzucker. Fehlingsche Lösung wird erst nach saurer Hydrolyse reduziert.

$C_{31}H_{40}O_{17}$ (684,63)	Ber.	C 54,38	H 5,89
	Gef.	» 54,21	» 5,91

$$[\alpha]_D^{22} = \frac{+\ 0{,}77 \cdot 5}{0{,}1544 \cdot 1} = +24{,}9^\circ\ (CHCl_3)$$

Durch Acetylieren mit Pyridin-Essigsäureanhydrid geht die Substanz quantitativ in das Hepta-acetyl-benzyl-β-maltosid über.

6-p-Tosyl-hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (III)

4,5 g des Hexa-acetyl-benzyl-maltosids mit freiem 6-Hydroxyl (II) werden langsam in Portionen im Verlauf von etwa 45 Min. in eine Lösung von 2,5 g p-Toluolsulfochlorid in 40 ccm abs. Pyridin eingetragen. Nach 24 Stunden bei Zimmertemperatur, 24 Stunden bei 30—35° und wiederum einigen Stunden bei Zimmertemperatur wird etwas Wasser bis zur geringen Trübung, dann etwa ebensoviel Methanol zugegeben und das Gemisch in 1 l Eiswasser eingerührt. Der weiße, flockige Niederschlag wird abgesaugt und kann nach dem Waschen mit Wasser, aus 150 ccm Methanol (Kohle), kristallisiert werden. Das aus zwei solchen Ansätzen gewonnene Rohprodukt wurde noch 2 mal aus 50 ccm Methanol umkristallisiert. Ausbeute 9,05 g (82% d. Th.), Schmp. 135—137°. Haarähnliche, watteartig verfilzte Nädelchen. Die Löslichkeit ist die der Acetylzucker.

$C_{38}H_{46}O_{19}S$ (838,81)	Ber.	C 54,41	H 5,53	S 3,82
	Gef.	» 54,22	» 5,44	» 3,68

$$[\alpha]_D^{22} = \frac{+\ 1{,}44 \cdot 5}{0{,}2037 \cdot 1} = +35{,}4^\circ\ (CHCl_3)$$

6-Jod-hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (IV)

9,05 g der 6-p-Tosyl-verbindung (III) werden mit 9 g wasserfreiem NaJ in 35 ccm abs. Aceton im Einschlußrohr 9 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach Absaugen von den ausgeschiedenen Na-Salzen wird die Lösung eingedampft, der Rückstand mit wenig Methanol aufgenommen und diese Lösung in 1,5 l Wasser eingerührt. Die ausgeschiedenen weißen Flocken werden mit Wasser jodfrei gewaschen, in 80 ccm Methanol heiß gelöst und durch Zusatz von heißem Wasser bis zur beginnenden Trübung und Abkühlen umkristallisiert. Nach Wiederholung der Umkristallisation schmilzt die Substanz bei 114—116°. Sehr feine büschelförmig angeordnete Nadeln. Ausbeute 7,75 g, über 90% d. Th.

$C_{31}H_{39}O_{16}J$ (794,54)	Ber.	C 46,86	H 4,95	J 15,97
	Gef.	» 46,33	» 4,97	» 15,66

$$[\alpha]_D^{19} = \frac{+\ 0{,}87 \cdot 5}{0{,}1404 \cdot 1} = +31{,}0^\circ\ (CHCl_3)$$

6-Desoxy-hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (V)

5,7 g 6-Jod-hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (IV) werden in 45 ccm Methanol mit einer Spatelspitze Raney-Nickel und mit einer Lösung von etwa 0,6 g NaOH in 40 ccm Methanol unter H_2 geschüttelt. Läßt die Wasserstoffaufnahme nach etwa 30 Min. und Verbrauch von 50 ccm H_2 nach, wird erneut Raney-Nickel zugesetzt. Nach im Ganzen etwa 80 Min. und der Aufnahme von etwa 170 ccm H_2 wird der Katalysator abgesaugt, das Filtrat mit CO_2 bis auf etwa $p_H = 8$ gebracht und

i. V. zur Trockne verdampft. Der sirupöse Rückstand wird in 40 ccm abs. Pyridin mit 25 ccm Essigsäureanhydrid 15 Stunden bei Zimmertemperatur acetyliert. Beim Einrühren in 1 l Wasser fällt ein weißer Niederschlag, der nach 4-maligem Umkristallisieren aus Methanol — zunächst 70 ccm, dann immer weniger bis zu 20 ccm — schließlich den Schmp. von 162—163° zeigt. Ausbeute 1,27 g. Aus den Mutterlaugen können noch weitere 0,43 g der reinen Substanz gewonnen werden. Gesamtausbeute 1,70 g, 35% d. Th. Die Substanz zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker.

$C_{31}H_{40}O_{16}$ (668,63) Ber. C 55,68 H 6,03
Gef. » 55,86 » 5,97

$$[\alpha]_D^{21} = \frac{+\ 0{,}41 \cdot 5}{0{,}0704 \cdot 1} = +29{,}1^\circ\ (CHCl_3)$$

Die Substanz kann auch durch Reduktion des 6-Jodids mit Zn-Staub in 50-proc. Essigsäure bei Anwesenheit von Cu-acetat gewonnen werden, doch ist die Ausbeute etwas schlechter.

6-Desoxy-benzyl-β-maltosid

2,06 g 6-Desoxy-hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (V) in 5 ccm abs. $CHCl_3$ werden bei etwa —20° mit 4 ccm einer Auflösung von 2,3 g Na in 100 ccm abs. Methanol $1^1/_2$ Stunden aufbewahrt. Nach Zugabe von 50 ccm Eiswasser wird mit 0,5 n-H_2SO_4 gegen Phenolphthalein neutralisiert und die vom $CHCl_3$ abgetrennte Wasser-Lösung i. V. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird zunächst mit 50 ccm gew. Methanol ausgezogen, die filtrierte Lösung i. V. zur Trockne verdampft und der Rückstand erneut mit 50 ccm abs. Methanol extrahiert. Nach dem Verdampfen i. V. hinterbleibt ein Sirup, der bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, der aber beim Trocknen über P_2O_5 i. V. zu einer spröden, pulverisierbaren, allerdings hygroskopischen Masse erstarrt. Ausbeute 1,2 g, über 90% d. Th. Die Substanz ist nicht ganz aschefrei. Trotzdem ergab die Analyse, nach Abzug des nicht verbrennbaren Rückstandes (etwa 6,5%), einigermaßen brauchbare Werte.

$C_{19}H_{28}O_{10}$ (416,41) Ber. C 54,80 H 6,78
Gef. » 54,32 » 7,03

$$[\alpha]_D^{18} = \frac{+\ 2{,}30 \cdot 5}{0.2873 \cdot 1} = +40{,}0^\circ\ \text{(Wasser, aschehaltige Subst.)}$$

Die Re-acetylierung führt in guter Ausbeute zu dem Hexa-acetat zurück.

Spaltung des 6-Desoxy-benzyl-β-maltosids mit α-Glycosidase aus Hefe

Herstellung der Fermentlösung: 40 g abgepreßte untergärige Bierhefe der „Kur-Pils-AG", Bonn, wurden mit 1 g $MgCO_3$, 2 ccm Toluol und 60 ccm Wasser gut durchgeschüttelt und 13 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach dem Filtrieren durch ein Faltenfilter wurde der Extrakt mit 10 ccm Wasser verdünnt.

Als Pufferlösung diente Phosphat-Puffer nach Sörensen vom p_H 6,8.

An Substraten wurden untersucht: β-Benzyl-maltosid, 6-Desoxy-β-benzyl-maltosid und α-Methyl-glucosid.

0,4221 g β-Benzyl-maltosid, 0,2873 g 6-Desoxy-β-benzyl-maltosid und 0,4740 g α-Methyl-glucosid wurden in je 5 ccm Wasser gelöst.

Zu den Spaltungen wurden je 1 ccm der Substratlösung, der Pufferlösung und der Fermentlösung gemischt und die angegebene Zeit im Thermostaten bei 30° aufbewahrt. Unterbrechung der Spaltung erfolgte durch Zugabe von je 0,2 g

K_2CO_3. Die Lösungen wurden filtriert und teilweise zentrifugiert; das Fortschreiten der Reaktion wurde durch Bestimmung der Drehung im 1-dm-Rohr (bzw. 0,5-dm-Rohr) und durch Prüfung mit Fehlingscher Lösung festgestellt. Die Drehungen wurden bei 17—18° gemessen.

A = Anfangsdrehung; B = Drehung nach 50 Minuten; C = Drehung nach 21—24 Stunden (davon etwa 15 Stunden bei Zimmertemperatur).

	A	B	C
β-Benzyl-maltosid	+1,026°	—0,220°	—0,432°*)
Redukt. von Fehlingscher Lösung	negativ	stark pos.	stark pos.
6-Desoxy-β-benzyl-maltosid .	+0,687°	+0,686°	+0,519°**)
Fehling:	negativ	negativ	positiv
α-Methyl-glucosid	+4,635°	+3,961°	+1,986°*)
Fehling:	negativ	positiv	positiv

*) Wegen zu starker Trübung wurde die Messung im 0,5-dm-Rohr durchgeführt und die Hälfte des angegebenen Wertes abgelesen.

**) Unspezifische Spaltung?

Deka-acetyl-[6-(β-d-glucosyl)-benzyl-β-maltosid] (VII)

3 g (1 Mol.) 2,3,4,2',3',6'-Hexa-acetyl-benzyl-β-maltosid (II), 1,5 g Ag_2O und 50 g Siccon (bei 230° 2 Stunden getrocknet) werden in 80 ccm abs. $CHCl_3$ zum Trocknen zunächst (unter Ausschluß von Licht und Feuchtigkeit) 45 Min. lang gerührt. Dann wird, nach Zugabe einer Messerspitze Jod, eine Lösung von 1,8 g Acetobromglucose (1 Mol.) in 50 ccm abs. $CHCl_3$ im Lauf von etwa 40 Min. zugetropft. Nach weiteren 30 Min. Rühren wird die Mischung schließlich unter Lichtabschluß noch 24 Stunden geschüttelt. Die nunmehr halogenfreie Lösung wird nach Abfiltrieren von dem Ungelösten (Auswaschen mit $CHCl_3$) mit wenig Alkohol i. V. zur Trockne verdampft. Der Rückstand kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Die noch recht unreine Substanz wird mehrfach aus Methanol, zuerst unter Zusatz von Kohle, umkristallisiert. Dabei scheiden sich anfangs amorphe Flocken ab, die abfiltriert und verworfen werden. Beim Abkühlen kristallisiert dann die Substanz in feinen Nadeln. Ausbeute nach mehrfachem Umkristallisieren 0,54 g, 12% d. Th. Die Substanz sintert gegen 100° zum Sirup und schmilzt gegen 115° zu einer mit Blasen durchsetzten Masse. Dieser unscharfe Schmelzpunkt ändert sich auch durch Behandeln mit Pyridin-Essigsäureanhydrid nicht. Zur Analyse und Drehung wurde 7 Stunden über P_2O_5 i. V. bei 56° getrocknet. Nach den Analysen scheint die Substanz ein Mol H_2O zu enthalten, das allerdings auch bei 80° i. V. über P_2O_5 nicht entweicht.

$C_{45}H_{58}O_{28} \cdot H_2O$ (1032,93) Ber. C 52,32 H 5,86
Gef. » 52,30 » 5,85

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{+0{,}43 \cdot 5}{0{,}1558 \cdot 1} = +13{,}8° \ (CHCl_3)$$

Die Substanz reduziert Fehlingsche Lösung erst nach saurer Hydrolyse. Sie zeigt die Löslichkeiten der Acetylzucker.

Isolierung von Lactotriose, Lactobiose und Galaktobiose aus dem enzymatischen Hydrolysat von Lactose

Von *Kurt Wallenfels, Erich Bernt* und *Gisela Limberg*

(Aus dem biochemischen Laboratorium Tutzing der C. F. Boehringer & Soehne, Mannheim-Waldhof)

(Mit 7 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 17. Dezember 1952)

Hydrolysiert man Lactose mit der β-Galaktosidase aus Schimmelpilzen, so werden mindestens 6 verschiedene Zucker gebildet, welche teils Produkte der Hydrolyse, teils der Synthese durch Übertragung eines Monosaccharidrestes auf die verschiedenen als Acceptor geeigneten Substrate sind[1,2]). Diese Arbeit beschreibt die präparative Isolierung der Syntheseprodukte und die Zusammensetzung dieser neuen Zucker.

Die Methoden für die präparative Isolierung einzelner Zucker aus einem Gemisch mit anderen ähnlichen sind nicht sehr zahlreich und meist wenig leistungsfähig. Die meisten der gebräuchlichen organisch-präparativen Verfahren der Stofftrennung versagen hierbei. Für die Trennung von Mono-, Di- und höheren Oligo-sacchariden haben jedoch vor kurzem Whistler und Durso[3]) eine schöne Methode angegeben, mit welcher es ihnen gelang, Glukose, Maltose und Raffinose aus einem Gemisch zu isolieren. Hierbei werden die Zucker in wäßriger Lösung an eine Säule, die aus einer Mischung von Aktivkohle und Kieselgur besteht, adsorbiert und nacheinander mit Wasser, 5-proc. und 15-proc. Alkohol eluiert. Beim Spülen mit Wasser werden nur Monosaccharide desorbiert, mit 5-proc. Alkohol kommen die Disaccharide und mit 15-proc. Alkohol die Trisaccharide von der Säule. Für die Elution von Dextrinen wird 30-proc. Alkohol benötigt.

Isolierung der Lactotriose

Zur Gewinnung größerer Mengen der im Lactose-hydrolysat enthaltenen Syntheseprodukte wurden 100 g Lactose in 4-proc. Lösung mit 2,5 g eines getrockneten und mit Alkohol und Ammonsulfat fraktionierten Extraktes einer Kultur von Schimmelpilzen der Aspergillus flavus-Gruppe gespalten. Da bei dieser Enzymkonzentration nach etwa 2 Stunden die höchste Konzentration an Trisaccharid erreicht ist[2]), wurde nach dieser Zeit durch Aufkochen die

[1]) K. Wallenfels, Naturwissenschaften **38**, 306 (1951).
[2]) K. Wallenfels u. E. Bernt, Angew. Chem. **64**, 28 (1952).
[3]) J. Amer. chem. Soc. **72**, 677 (1950).

Enzymwirkung unterbrochen, mit Alkohol-Chloroform-Gemisch enteiweißt, abfiltriert und i. V. bei möglichst niedriger Temperatur eingedampft. Auf eine Säule aus gleichen Teilen Kieselgur (ger. Merck) und Aktivkohle (Norit x F) wurde das Zuckerkonzentrat in 10-proc. wäßriger Lösung aufgegeben. Hierauf wurde unter schwachem Druck mit Wasser gespült. Die am unteren Ende der Säule

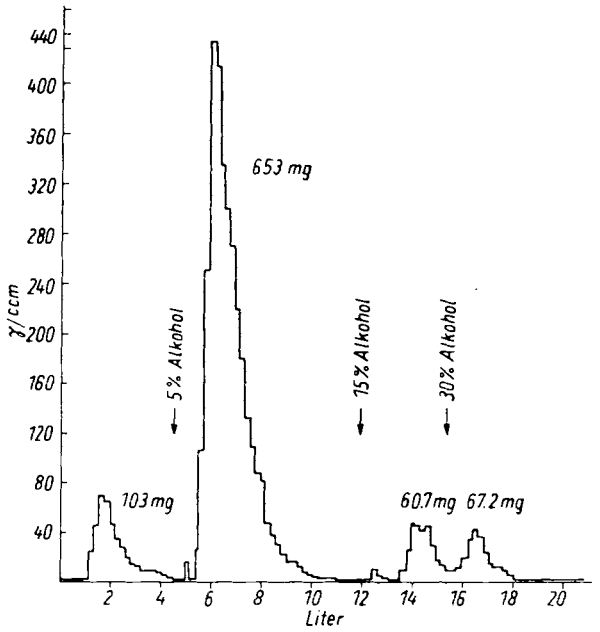


Fig. 1
Fraktionierung von 1,0 g Lactosehydrolysat an Kohle-Kieselgur

Monosaccharide	103	mg
Di-saccharide	653	»
Tri-saccharid	60,7	»
Tri-saccharid	67,2	»
Kohle mit 50% Alkohol ausgekocht:		
Mono-Di- und Tri-saccharid	49	»

abtropfende Lösung wurde laufend mit Anthron[4]) auf Zucker geprüft. Wenn die Reaktion nur eben noch wahrnehmbar ist, wird mit 5-proc. Alkohol gewaschen, sie wird dann wiederum intensiv, um nach einiger Zeit wieder nahezu zu verschwinden. Dann wird 15-proc. und 30-proc. Alkohol benützt, schließlich wird die Rohrfüllung mit 50-proc. Alkohol ausgekocht. Die Fig. 1 zeigt den

[4]) D. L. Morris, Science (New York) **107**, 254 (1948); F. J. Viles u. L. Silverman, Analytic. Chem. **21**, 950 (1950).

Verlauf der Elution an Hand der kolorimetrischen Bestimmung der Zucker im Filtrat mittels der Anthron-Methode[4]). Von 1,0 g aufgebrachtem Zucker wurden im ganzen 932,9 mg wiedergewonnen. Die nach der Verdampfung der Eluate zurückbleibenden Zucker zeigen im Papierchromatogramm jedoch noch keine völlige Einheitlichkeit (Fig. 2), es hat jedoch eine wesentliche Anreicherung des Hauptsyntheseproduktes in Fraktion III und IV stattgefunden, während die Fraktionen I und II die Mono- bzw. Disaccharide enthielten.

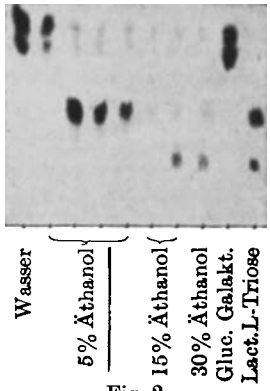


Fig. 2
Fraktionieren des Lactosehydrolysats aus der Kohle-Kieselgursäule

Zur weiteren Trennung des Hauptsyntheseproduktes von begleitenden Di- und Monosacchariden wurde nun die Papierchromatographie benützt. Man trägt dabei das Gemisch in 20-proc. Lösung als Streifen auf, wobei man auf einen 60 cm breiten Whatman-Bogen 200 mg Zucker aufbringen kann. Die Entwicklung mit Butanol—Pyridin—Wasser wird 5 Tage fortgesetzt. Danach sind die Monosaccharide bereits am unteren Ende abgetropft, während die anderen Zucker als horizontale Bänder auf dem Papierbogen verteilt sind. Man lokalisiert den Synthesezucker durch schmale Probestreifen, die man in der Laufrichtung des Lösungsmittels ausschneidet und mit Silbernitrat-Ammoniak entwickelt. Hierauf kann man das den gesuchten Zucker enthaltende Band ausschneiden und eluieren. Nach dem Eindampfen des Eluats hinterbleibt eine lackartige Masse, die beim Anreiben mit Alkohol fest wird. Sie zeigt im Chromatogramm nur noch einen Zuckerflecken mit dem charakteristischen Rf-Wert des Syntheseproduktes (Fig. 3a). Aus 12,5 g Lactose-hydrolysat wurde so 1,0 g reines Oligosaccharid erhalten.

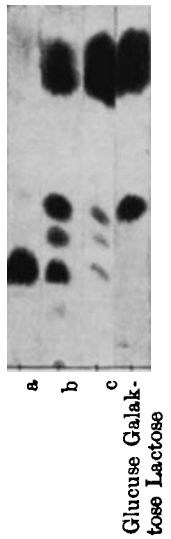


Fig. 3
a Lactotriose
b enzym. Hydrolysat von Lactotriose
c Säurehydrolysat von Lactotriose

Das Oligosaccharid enthielt auf Grund der Titration mit Natriumhypojodit nach

Willstätter-Schudel eine reduzierende Gruppe pro Molekül vom Äquivalentgewicht 522. Nach der Hydrolyse mit 2n-Salzsäure nimmt die Reduktionskraft zu und entspricht nun einem Äquivalentgewicht von 180. Die C- und H-Bestimmung des Oligosaccharids entspricht der Formel $C_{18}H_{32}O_{16} \cdot 2\,H_2O$.

Bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat wurde eine in feinen Nadeln kristallisierende Acetylverbindung erhalten, die nach dem Umkristallisieren aus 90-proc. Alkohol bei 120° schmolz. C- und H-Analyse sowie die Bestimmung des Molekulargewichtes entsprachen der Formel $C_{40}H_{54}O_{27} \cdot 2\,H_2O$. Die Acetylbestimmung ergab den für 11 Acetylgruppen erwarteten Wert.

Auf Grund dieser Eigenschaften hat sich der neue Zucker also als Trisaccharid erwiesen, das aus 3 Hexosen aufgebaut ist. In Analogie zu den höheren Homologen der Maltose und Cellobiose schlagen wir für das aus Lactose gewonnene Syntheseprodukt den Namen Lactotriose vor.

Konstitution der Lactotriose

Das Papierchromatogramm des Säurehydrolysates von Lactotriose zeigt, daß sie, wie zu erwarten war, aus Glucose und Galaktose aufgebaut ist (Fig. 4). Das Verhältnis der beiden Zucker im Molekül der Lactotriose ergibt sich aus der quantitativen Auswertung des Papierchromatogramms, die nach 2 verschiedenen Methoden vorgenommen wurde[5]). Die Hydrolyse liefert 2 Mol Galaktose und 1 Mol Glucose.

Fig. 4
Säurehydrolyse von Lactotriose
I Glucose
Galaktose
Lactose
Lactotriose

Einen näheren Einblick in die Konstitution und Bildungsweise der Lactotriose gestattet die partielle Hydrolyse. Hierbei entstehen außer den Monosacchariden in der Hauptsache Lactose und daneben ein 2. Disaccharid, welches auch im Hydrolysat der Lactose enthalten ist. Nicht nur die partielle Hydrolyse mit Enzym, sondern auch die mit Säure zeigt die Bildung dieser beiden Disaccharide (Fig. 3b; 3c; 4). Im enzymatischen Hydrolysat findet man außerdem noch eine geringe Menge eines langsamer als Lactotriose wandernden Zuckers, der vermutlich ein Tetrasaccharid ist. Lactotriose entsteht offenbar also durch Übertragung des Galaktoserestes und Verknüpfung mit der — besoners im Anfang der Spaltung im Überschuß vorhandenen — Lactose. Die beiden im Hydrolysat von

[5]) K. Wallenfels u. E. Bernt, unveröffentlicht.

Lactotriose beobachteten Disaccharide sind zu erwarten, wenn man annimmt, daß bei der Hydrolyse die eine oder die andere der beiden Glykosidbindungen des Trisaccharids nebeneinander gespalten werden kann. Die Bestimmung der Zusammensetzung des 2. Disaccharides, das neben der Lactose als Spaltstück der Lactotriose entsteht, entscheidet dann darüber, ob bei der Übertragung des Galaktoserestes dieser an der Glucose oder an der Galaktose an die Lactose angehängt wird, d. h. ob der Lactotriose die Konstitution I oder II zukommt.

Galaktose—Glucose—Galaktose
Lactose I

Galaktose—Galaktose—Glucose
Lactose II

Bei der Hydrolyse der Glykosidbindung des Lactoserestes zerfällt nämlich I in Galaktose und Glucosidogalaktose, II aber in Glucose und Galaktosido-galaktose.

Der bei der Hydrolyse der Lactotriose entstehende neue Zucker verhält sich im Papierchromatogramm identisch mit dem im Lactose-hydrolysat enthaltenen Zucker, welcher auf Grund seines Rf-Wertes als Disaccharid 2 bezeichnet wurde[2]). Das Disaccharid 1 des Lactose-hydrolysats kommt im Lactotriose-hydrolysat nicht vor.

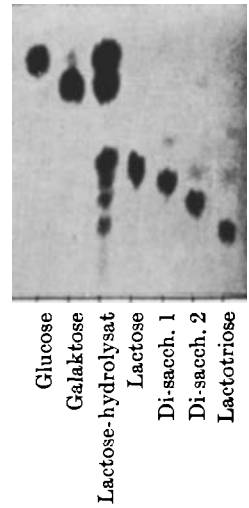


Fig. 5

Isolierung von Lactobiose und Galaktobiose

Zur Isolierung der Disaccharide 1 und 2 konnten z. T. die gleichen Papierchromatogramme benützt werden, wie zur Isolierung des Trisaccharids. In etwas reichlicherer Menge wurden sie erhalten, wenn man die Spaltung der Lactose so lange fortsetzte, bis die Hauptmenge der Lactotriose abgebaut war. Auf diese Weise haben wir je 110 mg der Disaccharide in chromatographisch einheitlicher Form gewonnen (Fig. 5). Die Oxydation mit Natrium-hypojodit vor und nach der Hydrolyse mit Salzsäure bestätigt, daß es sich in beiden Fällen um ein Disaccharid handelt. Das Säurehydrolysat zeigt im Papierchromatogramm beim 1. Disaccharid die Spaltstücke Galaktose und Glucose, während das 2. Disaccharid nur Galaktose

(Fig. 6 und 7) liefert. Ein ganz geringer Gehalt an Glucose ist auf eine Verunreinigung mit etwas Lactose zurückzuführen. Auf Grund dieser Zusammensetzung schlagen wir für das 1. Disaccharid, welches mit Lactose isomer ist, den Namen Lactobiose, für das 2., welches sich aus 2 Galaktoseresten aufbaut, Galaktobiose vor. Da Lactotriose bei der Hydrolyse Glucose, Galaktose, Lactose und Galaktobiose aber keine Lactobiose ergibt, muß ihr die Konstitution II zukommen. Die Entstehung von Lactobiose bei der enzymatischen Spaltung der Lactose erklärt sich, wenn man annimmt, daß sie durch Übertragung des Galaktoserestes auf Glucose gebildet wird. Tatsächlich gelingt es, die beiden Disaccharide Lactobiose und Galaktobiose in bedeutend größerer Konzentration zu erhalten, wenn man die Hydrolyse der Lactose in Gegenwart eines Überschusses eines der beiden Monosaccharide durchführt. Es wird dann je nachdem Galaktosidogalaktose oder die mit Lactose isomere Galaktosidoglucose als nahezu ausschließliches Syntheseprodukt gebildet. Für die präparative Gewinnung größerer Mengen der Disaccharide dürfte sich diese Synthesemethode empfehlen.

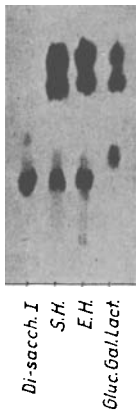


Fig. 6
Säure- und enzymatische Hydrolyse von Disaccharid I

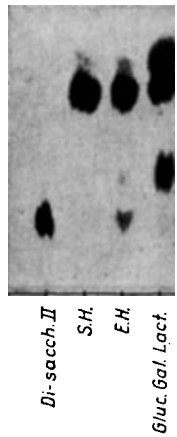


Fig. 7
Säure- und enzymatische Hydrolyse von Disaccharid II

Beschreibung der Versuche

Darstellung von Lactase aus Schimmelpilzen

Ausgangsmaterial für das benützte Lactasepräparat war die Oberflächenkultur eines Aspergillus der Flavus-Gruppe, welche zur Herstellung eines Verdauungspräparates*) benützt wird. Der wäßrige Extrakt enthält Proteinase, Amylase, Saccharase, Maltase, Lactase, Phosphatase u. a. Enzyme. Eine starke Anreicherung der Lactase erhält man, wenn man den wäßrigen Extrakt durch ein Gemisch aus den Kationen- und Anionenaustauschern Amberlite IR 120 und IRA 400 filtriert, wobei die Lösung völlig entsalzt wird. Im Filtrat fällt nach kurzem Stehen ein Niederschlag aus, welcher abzentrifugiert und eingefroren

*) Präparat „Dymal" der C. F. Boehringer & Soehne G. b. H., Mannheim-Waldhof.

wird. Er wird im gefrorenen Zustand getrocknet. Das Trockenpulver wird in wenig Wasser suspendiert und zentrifugiert. Die Lösung wird bei möglichst tiefer Temperatur mit kaltem Alkohol tropfenweise versetzt bis sie 15% Alkohol enthält. Der entstandene flockige Niederschlag wird abzentrifugiert. Er enthält die Hauptmenge der Lactase. Dieses Präparat dient als Enzym für die meisten Versuche.

Isolierung von Lactotriose

Als Ausgangslösung dient ein Hydrolysat, welches durch Einwirkung von 2,5 g gereinigter β-Galaktosidase aus Schimmelpilzen auf 100 g Lactose in 4-proc. Lösung gewonnen wird. Nachdem die Lactotriose ihre höchste Konzentration erreicht hat, was nach etwa 2 Stunden der Fall ist, wird die Hydrolyse durch Aufkochen abgebrochen. Die Lösung wird i. V. auf 300 ccm konzentriert und mit 2 l eines Gemisches aus Alkohol-Chloroform (4:1) enteiweißt. Der hierbei ausgefallene Niederschlag wird nochmals mit Wasser gewaschen um evtl. mitausgefallenen Zucker wieder in Lösung zu bringen. Die wäßrige alkoholische Lösung wird dann i. V. auf 250 ccm konzentriert. 30 ccm dieses Konzentrats mit 12,5 g Zucker werden nun an Kohle absorbiert. Dies geschieht in einem Chromatographierrohr von 7 cm innerem Durchm. und 35 cm Höhe, das mit einem Gemisch von 220 g Norit und 220 g gereinigter Kieselgur in Wasser aufgeschlämmt, 30 cm hoch beschickt wird**). Nach dem Aufbringen der Zucker wird die Säule mit dest. Wasser unter leichtem Druck ($^1/_4$ atü) bei einer Tropfgeschwindigkeit von etwa 5 ccm pro Minute langsam durchgewaschen. Das wäßrige Eluat wird laufend mit Anthron (0,1-proc. Lösung in konz. H_2SO_4) auf Zucker geprüft. Wenn $1^1/_2$ l abgetropft werden, sind die Monosaccharide im Eluat nachweisbar. Zur vollständigen Abtrennung derselben sind jedoch etwa 13 l Wasser notwendig. Man kann dann mit Anthron nur noch Spuren von Zucker feststellen. Das Papierchromatogramm der wäßrigen Eluate zeigt, daß nur Monosaccharide darin enthalten sind.

Bei der anschließenden Elution mit 5-proc. Äthanol werden nur die Disaccharide desorbiert. Zu ihrer Entfernung aus der Säule sind etwa 26 l 5-proc. Alkohol notwendig. Zur Desorption des Trisaccharides wird nun mit 20 l 15-proc. Äthanol gespült. Das Papierchromatogramm des i. V. zur Trockne eingedampften Eluates zeigt jedoch, daß die Triose noch mit Mono- und Disacchariden verunreinigt ist.

Zur vollständigen Reinigung wird die Lösung von 200 mg des Zuckergemisches in 1 ccm H_2O als Streifen auf ein Blatt Whatman Nr. 1 Filterpapier aufgetragen. Nach der 5 Tage dauernden chromatographischen Verteilung in Butanol—Pyridin—Wasser (6:4:3) wird dann vom gut getrockneten Chromatogramm von beiden Rändern und aus der Mitte je ein 2 cm breiter Probestreifen abgeschnitten. Diese werden zur Bestimmung der Lage der Zucker im Blatt mit Silbernitrat-Ammoniak entwickelt. Die Bänder, die das Trisaccharid enthalten, werden ausgeschnitten und der Zucker mit 5-proc. Äthylalkohol in der Kälte eluiert. Das Eluat wird i. V. zur Trockne gebracht und der Rückstand gewogen. Aus 12,5 g Zuckergemisch, mit welchem die Kohlesäule beschickt wurde, konnte 1 g chromatographisch reines Trisaccharid gewonnen werden.

$C_{18}H_{32}O_{16} \cdot 2\,H_2O$ (540,4) Ber. C 40,00 H 6,71
Gef. » 40,59 » 6,66

Lactotriose-hendeka-acetat

200 mg Lactotriose wurden mit 120 mg wasserfreiem Natriumacetat und 3 ccm Essigsäureanhydrid in einem kleinen Spitzkölbchen mit eingeschliffenem Steigrohr in einem Ölbad langsam auf 115—120° (Bad) erhitzt. Hierbei gingen Zucker und Natriumacetat allmählich in Lösung. Nachdem alles gelöst war,

**) Es wurde mit Vorteil ein Chromatographie-Rohr nach A. Winterstein der Firma Hormuth & Vetter, Heidelberg, verwendet.

wurde noch 15 Min. auf 120° gehalten und nach dem Erkalten in einen Kolben, der 40 g fein gestoßenes Eis enthielt, gegossen. Nach Hydrolyse des Essigsäureanhydrids wurde mit Natriumbicarbonat auf p_H 6,5 gebracht und das Reaktionsgemisch mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Bicarbonatlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Chloroforms hinterblieb eine glasige Masse, die in 85-proc. Alkohol von 20° gelöst wurde. Die Lösung wurde langsam auf —15° gekühlt, wobei sich das Acetat der Lactotriose in feinen weißen Nadeln abschied. Diese wurden bei —15° abgesaugt und mit kaltem Alkohol gewaschen. Es wurde in der Kälte im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 210 mg. Durch Lösen in 85-proc. Alkohol bei Zimmertemperatur und Kühlen der Lösung auf —15° wurde umkristallisiert. Schmp. 120—122°.

$C_{40}H_{54}O_{27} \cdot 2\ H_2O$ (998,4)

Ber. C 48,08	H 5,44	CH_3CO 47,38	Molgew. (in Campher)		998
Gef. » 47,69	» 5,10	» 47,07	»	»	» 999

Zusammensetzung der Lactotriose

Zur Bestimmung des Verhältnisses Glucose zur Galaktose wurden 20 mg Lactotriose in 1 ccm 2n-Salzsäure gelöst und 3 Stunden bei 100° hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde mit 20 ccm Amberlit IRA 400 entsalzt und i. V. zur Trockne eingedampft, der Rückstand im Wasser aufgenommen. 3 mal je 5 cmm dieser Lösung wurden in 2 verschiedenen Konzentrationen (25 bzw. 200 γ) auf die Startlinie eines Whatman-1-Filterpapieres gebracht. Dieses Blatt wurde der chromatographischen Verteilung in Pyridin—Butanol—Wasser unterworfen. Laufzeit absteigend: 24 Stunden. Dann wurde 30 Min. bei 110° getrocknet, Lösung besprüht, im Trockenschrank bei 100° getrocknet. Die Hälfte des Bogens, bei welcher je 25 γ Zucker aufgetragen waren, wurde mit Silbernitrat-Ammoniak entwickelt[6]). Die gebildeten Silberflecke wurden photometrisch ausgewertet[7]). Die andere Hälfte des Bogens, auf der je 200 γ Zucker aufgetragen waren, wurde nach der TTC-Methode ausgewertet[8])

Photometrische Auswertung der Silberflecken

Aufgetragene Menge	Fläche der Glucose	Fläche der Galaktose	γ Glucose	γ Galaktose	Mol-Verhältnis Glucose : Galaktose
25	4,12 qcm	8,8 qcm	8	17	1:2,1
25	4,0 qcm	6,9 qcm	8	14	1:1,8
25	3,95 qcm	8,8 qcm	8	17	1:2,1

Kolorimetrische Auswertung des Triphenylformazans

Aufgetragene Menge	Extinktion Glucose	Extinktion Galaktose	γ-Glucose	γ-Galaktose	Mol-Verhältnis Glucose : Galaktose
200	16,0	27	65	135	1:2
200	15,5	26,5	60	130	1:2,1
200	17,0	25,5	65	125	1:1,9

Um die Reduktionskraft des Zuckers zu bestimmen, wurde die Oxydation mit Natrium-hypojodit (Willstätter-Schudel) durchgeführt. Die Werte wurden auf Trisaccharid berechnet.

[6]) K. Wallenfels, Ärztl. Forsch. **5**, I, 430 (1951).
[7]) K. Wallenfels u. E. Bernt, unveröffentlicht.
[8]) K. Wallenfels, Naturwissenschaften **21**, 491 (1950).

Einwaage	Vorgelegte n/10-Jodlösung	Verbrauch an n/10-Thiosulfat	Verbrauch an n/10-Jodlösung	Zucker gef.
5,61 mg	2,00 ccm	1,78 ccm	0,22 ccm	5,54 mg = 0,99 Mol
6,16 mg	2,00 ccm	1,75 ccm	0,25 ccm	6,30 mg = 1,02 Mol
4,13 mg	2,00 ccm	1,83 ccm	0,17 ccm	4,03 mg = 0,98 Mol

7,08 mg des Zuckers wurden daraufhin in 1 ccm 2 n-Salzsäure gelöst und 1 Stunde bei 110° hydrolysiert. Die anschließende Oxydation mit Natriumhypojodit ergab auf Monosaccharid berechnet

7,08 mg	2,00 ccm	1,20 ccm	0,80 ccm	7,20 mg = 0,96 Mol

Isolierung von Lactobiose und Galaktobiose

Die bei der Auftrennung an der Kohlesäule anfallende Disaccharidfraktion, welche durch Elution mit 5-proc. Alkohol gewonnen wird, kann zur Isolierung der beiden Disaccharide herangezogen werden. Das Eluat wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand (200 mg in 1 ccm) als Streifen auf ein Chromatogramm gebracht. Nach der Verteilung werden wiederum Probestreifen entwickelt und die Zucker mit verd. Alkohol eluiert. Die Dauer der Elution hängt von der Zuckermenge ab und nimmt gewöhnlich 2—3 Tage in Anspruch. Im Gegensatz zur Lactotriose-Reinigung bei der einmaliges Chromatographieren im Papier genügt, um eine reine Substanz zu erhalten, muß zur Trennung der beiden Disaccharide, deren Rf-Werte nur wenig verschieden sind, die Trennung im Papier 2—3 mal wiederholt werden. Erst dann erhält man die beiden Disaccharide chromatographisch rein. Aus 12,5 g Zuckergemisch erhält man etwa 110 mg Lactobiose und 110 mg Galaktobiose.

Analyse von Lactobiose

10 mg des chromatographisch reinen Zuckers wurden in 1 ccm 2 n-Salzsäure gelöst und 1 Stunde bei 100° hydrolysiert. Das Hydrolysat mit Amberlit IRA 400 entsalzt und i. V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und 4 mal je 5 cmm in 2 verschiedenen Konzentrationen zur Auswertung nach der photometrischen Silbermethode und nach der TTC-Methode auf ein Chromatogramm aufgetragen. Dieses lief 20 Stunden in Butanol—Pyridin—Wasser. Nach Trocknung bei 110°, wurde es im ersten Fall mit Silbernitrat-Ammoniak im 2. mit TTC entwickelt.

Photometrische Auswertung der Silberflecken

Aufgetragene Menge	Fläche der Glucose	Fläche der Galaktose	γ-Glucose	γ-Galaktose	Glucose : Galaktose
20 γ	5,1 qcm	4,9 qcm	10	9,8	1 : 0,98
20 γ	5,6 qcm	5,8 qcm	11	10,2	1 : 1,0
20 γ	5,9 qcm	6,5 qcm	11,5	11,5	1 : 1,1

Kolorimetrische Auswertung des Triphenylformazans

Aufgetragene Menge	Extinktion Glucose	Extinktion Galaktose	γ-Glucose	γ-Galaktose	Glucose : Galaktose
100 γ	15,5	15,0	56	55	1 : 0,98
100 γ	15,0	14,5	55	52	1 : 0,95
100 γ	16,0	15,5	57	55	1 : 0,97

Die Reduktionskraft des Zuckers wurde durch Oxydation mit Natrium-hypojodit bestimmt und ergab auf Disaccharid berechnet

Einwaage	Verbrauch an n/100-Jodlösung	Zucker gef.
1,06 mg	0,61 ccm	1,04 mg = 0,98 Mol
0,79 mg	0,45 ccm	0,76 mg = 0,97 Mol
1,78 mg	1,04 ccm	1,77 mg = 1,00 Mol

Nachdem 5,60 mg Substanz mit 1 ccm 2n-Salzsäure eine Stunde bei 110° hydrolysiert wurden, nahm die Reduktionskraft gegen Natrium-hypojodit zu und ergab auf Monosaccharid berechnet

5,60 mg	6,50 ccm	5,85 mg = 0,99 Mol

Analyse von Galaktobiose

5 mg Zucker wurden in 1 ccm 2n-Salzsäure gelöst und eine Stunde bei 110° hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde mit Amberlit IRA 400 entsalzt und i. V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand (4,8 mg) in Wasser gelöst, wurde wiederum in 2 verschiedenen Konzentrationen auf ein Chromatogramm aufgesetzt, der Verteilung in Butanol—Pyridin—Wasser unterworfen und nach Trocknung des Blattes mit Silbernitrat-Ammoniak bzw. TTC entwickelt.

Photometrische Auswertung der Silberflecken

Aufgetragene Menge	Fläche der Galaktose	Fläche der Glucose	γ-Galaktose	γ-Glucose	Mol-Verhältnis Galaktose : Glucose
25 γ	12,9 qcm	—	25	—	2:0
25 γ	13,6 qcm	—	26	—	2:0
25 γ	12,8 qcm	—	25	—	2:0
25 γ	11,8 qcm	—	23	—	2:0

Kolorimetrische Auswertung des Triphenylformazans

Aufgetragene Menge	Extinktion Galaktose	Extinktion Glucose	γ-Galaktose	γ-Glucose	Galaktose : Glucose
250 γ	43	—	240	—	2:0
250 γ	45	—	250	—	2:0
250 γ	46	—	260	—	2:0
250 γ	44	—	245	—	2:0

Die Reduktionskraft des Zuckers wurde ebenfalls durch Oxydation mit Natrium-hypojodit bestimmt und ergab, auf Disaccharid berechnet, folgende Werte:

Einwaage	Verbrauch an n/100-Jodlösung	Zucker gef.
1,10 mg	0,69 ccm	1,17 mg = 1,06 Mol
1,93 mg	1,11 ccm	1,90 mg = 0,99 Mol
0,70 mg	0,41 ccm	0,70 mg = 1,00 Mol

Daraufhin wurden 4,75 mg Zucker mit 1 ccm 2n-Salzsäure eine Stunde bei 110° hydrolysiert. Die darauffolgende Hypojodid-Oxydation ergab auf Monosaccharid berechnet:

4,75 mg	5,44 ccm	4,90 mg = 0,98 Mol

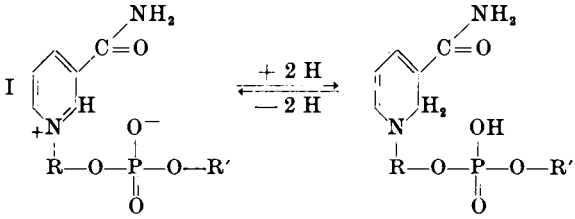
Zur Darstellung von Derivaten des Nicotinsäureamids*)

Von *Hans Lettré, Werner Haede* und *Eva Ruhbaum*

(Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen und aus dem Institut für experimentelle Krebsforschung der Universität Heidelberg)

(Eingegangen am 7. Januar 1953)

Die eingehenden Untersuchungen von H. v. Euler über die Fermentsysteme des Kohlenhydratabbaus führten ihn von der Reindarstellung der Cozymase[1]) (Codehydrase I) bis zu ihrer Konstitutionsaufklärung[2]); die Verbindung erwies sich als ein Diphosphopyridinnucleotid, das Nicotinsäureamid als Wirkgruppe in Form einer quartären Pyridiniumverbindung enthält. Das gleiche Bauprinzip konnte O. Warburg[3]) in seinen gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen über Cofermente auch bei der Codehydrase II, einem Triphosphopyridinnucleotid, nachweisen. In der oxydierten Form liegen beide Cofermente als quartäre Pyridiniumverbindungen vor, in der reduzierten Form als tertiäre Aminderivate; beide Formen können reversibel durch Reduktion bzw. Oxydation ineinander übergeführt werden.



Im Rahmen unserer Untersuchungen über Mitosegifte haben wir bei Colchicinderivaten und insbesondere am Beispiel substituierter α-Phenylzimtsäurenitrile[4]) beobachtet, daß, während ein tertiäres Amin eine antimitotische Wirkung besitzt, eine von diesem abgeleitete quartäre Ammoniumverbindung wirkungslos ist. Unter

*) Herrn Prof. H. v. Euler zu seinem 80. Geburtstage am 15. II. 1953 gewidmet.

[1]) H. v. Euler u. K. Myrbäck, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **131**, 179 (1923); **198**, 236 (1931).

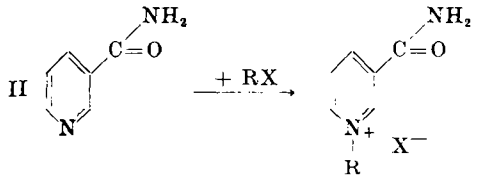
[2]) H. v. Euler, H. Albers u. F. Schlenk, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **237**, 1 (1935); **240**, 113 (1936); R. Vestin, F. Schlenk u. H. v. Euler, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 1369 (1937); H. v. Euler u. F. Schlenk, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **38**, 1 (1936).

[3]) O. Warburg u. W. Christian, Biochem. Z. **275**, 112, 464 (1935); **282**, 157 (1935); **285**, 156 (1936).

[4]) H. Lettré, W. Haede u. L. Schäfer, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **289**, 298 (1952).

Promitosegiften verstehen wir Verbindungen, die als solche keine antimitotische Wirkung haben, sondern erst durch eine intracelluläre Reaktion in eine wirksame Form übergeführt werden[5]). Wir haben uns daher für die Frage interessiert, ob geeignet substituierte quartäre Ammoniumverbindungen, die sich von Mitosegiften ableiten, intracellulär zu einem tertiären Amin reduziert werden können. An Derivaten des α-Phenyl-p-dimethylaminozimtsäurenitrils fanden wir[5]), daß auch solche quartäre Ammoniumverbindungen, die dem Emdeschen Abbau zugänglich sind, cytochemisch nicht reduziert werden. Eine vom α-Phenyl-p-aminozimtsäurenitril abgeleitete Tetrazoliumverbindung wird intracellulär zu dem Formazan reduziert, das jedoch keine antimitotische Wirkung zeigt. Lediglich das N-Oxyd des α-Phenyl-p-dimethylamino-zimtsäurenitrils zeigte antimitotische Wirksamkeit, die durch seine Reduktion zum tertiären Amin bedingt ist. In Fortsetzung dieser Untersuchungen erscheint es von Interesse, das natürliche Modell einer reversiblen intracellulären Umwandlung von tertiärem Amin in quartäre Ammoniumverbindung und umgekehrt, wie es die Codehydrasen darstellen, für diese Problemstellung zu verwerten. Wir haben uns daher mit der Darstellung von Derivaten des Pyridinium-3-carbonsäureamids beschäftigt.

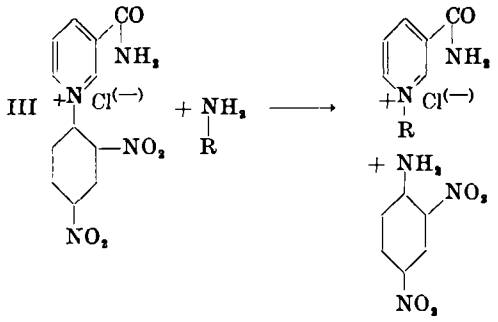
Im Zusammenhang mit der Konstitutionsermittlung der Codehydrase hat Karrer[6]) Modellverbindungen durch Anlagerung von Halogenalkylen an Nicotinsäureamid dargestellt (II).



Diese Methode ist aber auf die Anwendung von Halogenverbindungen mit ausreichender Beweglichkeit des Halogenatoms beschränkt, so daß z. B. Verbindungen mit aromatisch gebundenem Halogen nicht zum Umsatz zu bringen sind. Weiterhin war es für unsere Zwecke erwünscht, von einem gegebenen primären Amin aus direkt die Umwandlung in das Derivat des Pyridinium-3-carbonsäureamids zu erreichen. Wir haben daher geprüft, ob die von Zincke[7]) angegebene Methode der Darstellung von Pyridiniumverbindungen sich auf das Nicotinsäureamid übertragen läßt.

[5]) H. Lettré, Ergebn. Enzymforsch. **10**, 269 (1949) (zum Druck Oktober 1944).
[6]) Helv. chim. Acta **19**, 811 (1936); **20**, 55, 72, 418 (1937).
[7]) Liebigs Ann. Chem. **330**, 361 (1903); **333**, 296 (1904); **341**, 371 (1905).

Nach Zincke setzte sich das Anlagerungsprodukt von 2,4-Dinitrochlorbenzol an Pyridin mit einem primären Amin so um, daß zunächst unter Ringspaltung ein Derivat des Glutacondialdehyds entsteht, aus dem durch Ringschluß unter Austritt von 2,4-Dinitranilin das Pyridinium-Derivat hervorgeht. Im Endeffekt besteht die Reaktion in einem Austausch des 2,4-Dinitrophenylrestes gegen das Radikal des angewendeten primären Amins. Für den Reaktionsablauf ist die Einwirkung eines zweiten Mols des primären Amins notwendig, da zunächst das 2,4-Dinitranilin ausgetauscht wird und dann der Ringschluß erfolgt.



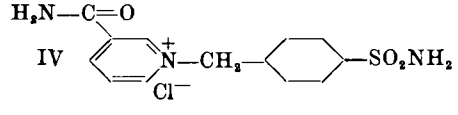
2,4-Dinitrochlorbenzol lagert sich glatt an Nicotinsäureamid an, wenn auch etwas langsamer als an Pyridin. Das Anlagerungsprodukt (III) kann in kristalliner Form erhalten werden. Mit Alkalien oder Aminen färbt sich die Verbindung tiefrot; von dieser Reaktion ist schon zur kolorimetrischen Bestimmung des Nicotinsäureamids Gebrauch gemacht worden[8]). Wir fanden weiterhin, daß unter der Einwirkung primärer Amine der Ringschluß zur Pyridiniumverbindung auch hier glatt verläuft und so die direkte Darstellung der gewünschten Nicotinsäureamid-Derivate möglich ist. Um mit einer nach der Karrerschen Methodik hergestellten Verbindung zu vergleichen, wurde Benzylamin mit dem Anlagerungsprodukt von 2,4-Dinitrochlorbenzol an Nicotinsäureamid umgesetzt, wobei das Chlorid des N-Benzyl-pyridinium-3-carbonsäureamids in 91-proc. Ausbeute entstand, das sich als identisch mit dem von Karrer[9]) hergestellten Produkt aus Benzylchlorid und Nicotinsäureamid erwies (75% Ausbeute). Die Reaktion verläuft schon bei Raumtemperatur glatt, und ihr Ablauf ist an der zunehmenden Aufhellung der nach der Zusammengabe der Komponenten tiefroten Lösung zu erkennen. Je nach der Art des Amines erfordert die Vervollständigung der Reaktion Erwärmen auf dem Wasserbade.

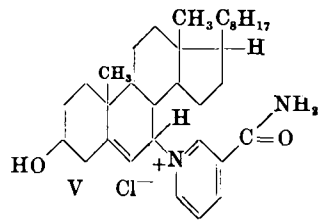
[8]) S. Vilter, T. Spies u. A. Mathews, Journ. biol. Chem. **125**, 85 (1938). P. Karrer u. H. Keller, Helv. chim. Acta **21**, 463, 1170 (1938).

[9]) P. Karrer u. F. J. Stare, Helv. chim. Acta **20**, 422 (1937).

Auch mit Anilin ließ sich ein glatter Umsatz erzielen, so daß das Chlorid des N-Phenyl-pyridinium-3-carbonsäureamids ein leicht zugänglicher Körper geworden ist. Von Umsetzungen mit aliphatischen Aminen seien hier die mit Äthylendiamin und mit Hexamethylendiamin erwähnt, die in beiden Fällen zur Reaktion beider Aminogruppen führten; es gelang bisher nicht, die Reaktion bei der Umsetzung nur einer Aminogruppe zu unterbrechen. Das α-Phenyl-4-aminozimtsäurenitril, dessen Umwandlung in ein Nicotinsäureamid-Derivat uns im Zusammenhang mit den Untersuchungen über quartäre Ammoniumverbindungen dieses Stofftyps[4]) interessierte, ließ sich jedoch nicht zur Umsetzung bringen, es wurde unverändert zurückerhalten. Mit dem im Pyridinkern unsubstituierten 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid ließ sich aber der Umsatz erreichen; das α-Phenyl-p-(N-pyridiniumchlorid)-zimtsäurenitril wurde mit 38-proc. Ausbeute erhalten. Eine Voraussetzung für die erfolgreiche Umsetzung ist, daß das angewendete primäre Amin das 2,4-Dinitranilin aus der vom Glutacondialdehyd abgeleiteten Zwischenstufe verdrängen kann, also stärker basisch als 2,4-Dinitranilin sein muß. Die Differenz im Verhalten der vom Pyridin und vom Nicotinsäureamid abgeleiteten 2,4-Dinitrophenylate gegenüber ein und demselben Amin zeigt aber, daß auch diese Reaktionskomponente eine Rolle spielt.

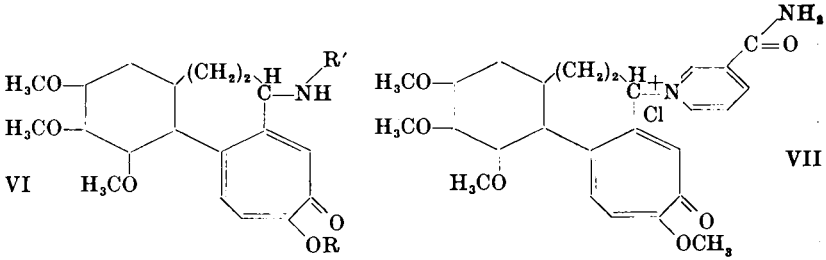
Bei allen weiteren Umsetzungen, die wir mit Aminen vornahmen, die uns im Hinblick auf eine antibakterielle, antimitotische und tumorhemmende Wirkung interessieren, ließ sich die Reaktion glatt durchführen. Es seien noch einige Beispiele angegeben: Marfanil, das p-Aminomethyl-benzolsulfonamid, ging glatt in das Pyridinium-3-carbonsäureamid-Derivat IV über. Tryptamin, das uns als Synergist des Colchicins interessiert[10]), ließ sich ebenfalls leicht umsetzen. Im Rahmen unserer Arbeiten über die Zellwirkung von Aminoderivaten der Steroidreihe[11]) haben wir auch von diesen die Nicotinsäureamid-Derivate hergestellt. Als Beispiel sei hier die vom 7-Amino-cholesterin[12]) abgeleitete Verbindung (V) erwähnt.





[10]) H. Lettré, R. Lettré u. Ch. Pflanz, Naturwissenschaften **37**, 378 (1950).
[11]) H. Lettré, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **278**, 206 (1943).
[12]) H. J. Eckhardt, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 464 (1938).

Die von uns als Mitosegifte erkannten Stilbylamin-Derivate[13]) konnten wir ebenfalls glatt in die Pyridinium-3-carbonsäureamid-Derivate überführen. Von besonderem Interesse war die Einführung des Nicotinsäureamid-Restes in das Molekül des Colchicins (VIa). Von den hierfür möglichen Wegen sei die Umwandlung der im Colchicin enthaltenen primären Aminogruppe beschrieben. Colchicin geht durch Hydrolyse über Colchicein (VIb), in dem die leicht hydrolysierbare Methyläthergruppe aus Ring C abgespalten ist, in Trimethylcolchicinsäure (VIc) über, in der auch die N-Acetylgruppe abgespalten ist[14]). Durch Einwirkung von Diazomethan auf Trimethylcolchicinsäure läßt sich die Methyläthergruppe wieder im Ring C einführen, wobei das Desacetylcolchicin (VId) mit freier primärer Aminogruppe entsteht[15]).



a)	R = $-CH_3$	R' = $-CO-CH_3$	Colchicin
b)	R = $-H$	R' = $-CO-CH_3$	Colchicein
c)	R = $-H$	R' = $-H$	Trimethylcolchicinsäure
d)	R = $-CH_3$	R' = $-H$	Desacetylcolchicin

Wie bei der Remethylierung des Colchiceins durch die Tautomerie im Tropolonring neben Colchicin das isomere Isocolchicin[16]) entsteht, dessen antimitotische Wirkung geringer ist als die des Colchicins[17]), so ist auch bei der Bildung des Desacetylcolchicins das Auftreten von zwei Isomeren möglich. Angesichts der geringen Kristallisationsfreudigkeit des Desacetylcolchicins ist eine direkte Trennung der Isomeren mit Schwierigkeiten verbunden. Ullyot[18])

[13]) H. Lettré, M. Albrecht u. H. Fernholz, Naturwissenschaften **29**, 390 (1941); Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **278**, 175 (1943); H. Lettré, u. J. Delitzsch, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **281**, 139 (1944); **290**, 220 (1952); H. Lettré, A. Mex u. E. Ruhbaum, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **289**, 119 (1952).
[14]) S. Zeisel, Mh. Chem. **9**, 1, 865 (1888).
[15]) H. Lettré, Naturwissenschaften **30**, 34 (1942).
[16]) M. Sorkin, Helv. chim. Acta **29**, 246 (1946).
[17]) H. Lettré u. H. Fernholz, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **289**, 123 (1952).
[18]) Cancer (New York) **3**, 124, 130 (1950).

hat eine Fraktionierung der d-Tartrate des Desacetylcolchicins durchgeführt; an Proben dieser Produkte, für deren Überlassung wir Herrn Kollegen Ullyot auch an dieser Stelle danken möchten, konnten wir gleiche Unterschiede in der antimitotischen Wirksamkeit an Fibroblasten in vitro wie zwischen Colchicin und Isocolchicin feststellen. Das von uns verwendete Desacetylcolchicin-Präparat enthielt nach seiner Wirksamkeit mehr als 85% der dem Colchicin entsprechenden Form. Der Umsatz mit dem Anlagerungsprodukt von 2,4-Dinitrochlorbenzol an Nicotinsäureamid ging glatt vonstatten und das Reaktionsprodukt (VII) konnte in kristalliner Form mit 65-proc. Ausbeute erhalten werden.

An in vitro gezüchteten Fibroblasten zeigt das Produkt erst mit 100 γ/ccm eine deutliche mitosehemmende Wirkung, während Colchicin mit 0,01—0,02, Desacetylcolchicin mit 0,02—0,03 γ/ccm wirksam sind. Nach der Reduktion mit Dithionit in Lösung zeigte die Verbindung VII schon mit Dosen unter 1 γ/ccm antimitotische Wirkung. Über Versuche zur Reindarstellung der Dihydropyridin-Derivate dieser und der oben beschriebenen Verbindungen soll später berichtet werden. Die Toxizität der Verbindung VII ist im Vergleich zum Colchicin und Desacetylcolchicin stark vermindert. Während je 20 γ Colchicin, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen intraperitoneal gegeben, Mäuse von 20 g töten, werden je 2 mg der Verbindung VII, in der gleichen Weise appliziert, ohne Schädigung vertragen. Im Ascites-Tumor-Test[19]) zeigt die Verbindung aber erst mit diesen hohen Dosen eine hemmende Wirkung. Die cytochemische Reduzierbarkeit der quartären Derivate des Nicotinsäureamids wird einmal von der Art des angelagerten Restes abhängen, andererseits wird auch das Anion, das in den Codehydrasen als Phosphorsäure im gleichen Molekül enthalten ist, hierfür eine Rolle spielen. Bei den Bemühungen, eine Verbindung herzustellen, welche die antimitotische Wirkung des Colchicins und den reversiblen Charakter eines Redoxsystems der Codehydrasen in sich vereinigt, werden beide Punkte beachtet werden müssen.

Von den dargestellten Verbindungen ist die vom 7-Aminocholesterin abgeleitete Verbindung V hinsichtlich ihrer Zellwirkung von Interesse. Die in Wasser relativ leichtlösliche Verbindung zeigt im Mäuse-Ascites-Tumor-Test[19]) mit 1 mg täglicher Dosis eine deutliche tumorhemmende Wirkung. An in vitro gezüchteten Fibroblasten bewirkt sie mit Dosen von 160—40 γ/ccm keine Wachstums- oder Teilungshemmung, die Zellen zeigen unter ihrer Einwirkung eine mit der Dosis abgestufte Vakuolisierung. In Kombination mit Colchicin vermag sie dessen Wirksamkeit zu verstärken,

[19]) H. Lettré, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **268**, 59 (1941); **271**, 190 (1941).

gehört also zu den von uns gefundenen Synergisten des Colchicins[20]) (s. Tab. 1).

Tab. 1

Wirkung von 7-Cholesteryl-pyridinium-3-carbonsäureamid-chlorid (V) und Colchicin auf in vitro gezüchtete Fibroblasten. Prozentzahl der Mitosen nach 24 Stunden. Dosis in γ/ccm

V	Colchicin	%-Zahl der Mitosen
160	—	3,6
80	—	3,0
40	—	3,4
—	0,04	54,6
—	0,02	27,0
—	0,013	12,7
80	0,013	45,2
40	0,013	32,4
20	0,013	13,6

Die beschriebenen Versuche zeigen, daß durch die Umsetzung mit dem Anlagerungsprodukt von 2,4-Dinitrochlorbenzol an Nicotinsäureamid von primären Aminen ausgehend die Darstellung von Derivaten des Pyridinium-3-carbonsäureamids möglich ist. Auch Aminozucker wie Glucosamin gehen die Umsetzung ein, wie wir in orientierenden Versuchen feststellen konnten. Auch hinsichtlich der Pyridinkomponente ist die Methode weiterer Variationen fähig. Unsere Untersuchungen beschränken sich auf die Darstellung von Verbindungen, deren Prüfung zur Klärung der antimitotischen Wirkung von Interesse erscheint.

Frau Dr. R. Lettré und Frau Dr. Ch. Pflanz danken wir für ihre Hilfe bei der Austestung der Substanzen an Gewebekulturen.

Beschreibung der Versuche

α-Phenyl-p-(N-pyridiniumchlorid)-zimtsäurenitril

3 g α-Phenyl-p-amino-zimtsäurenitril (dargestellt nach [4])) und 3 g 2,4-Dinitrophenyl-pyridiniumchlorid wurden in dem Gemisch von 30 ccm Dioxan und 20 ccm Methanol 12 Stunden am Rückfluß erhitzt. Der Methylalkohol wurde

[20]) H. Lettré, R. Lettré u. Ch. Pflanz, Naturwissenschaften **37**, 378, 563 (1950); **38**, 13, 70, 214 (1951); Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **286**, 138, 212 (1950—1951); **287**, 53, 150 (1951).

dann abgedampft und die Dioxanlösung weitere 8 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 300 ccm Wasser wurde die Mischung aufgekocht und nach dem Abkühlen filtriert. Das Filtrat wurde mit Tierkohle behandelt und nochmals filtriert. Durch Zugabe von 300 ccm gesättigter Mercurichloridlösung wurde die Pyridiniumverbindung gefällt. Das ausgeschiedene Produkt wurde nach einer Stunde abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert. In die siedende Lösung des Salzes in 400 ccm Wasser wurde Schwefelwasserstoff eingeleitet, vom Quecksilbersulfid abfiltriert und das Filtrat bis zur Abscheidung von Kristallen eingeengt. Die abfiltrierten Kristalle wurden aus Methanol unter Zusatz von Äther umkristallisiert. Ausbeute 1,5 g = 42% d. Th. Das Produkt enthält 1 Mol Kristallwasser, das auch beim Trocknen i. V. bei 100° nicht abgegeben wird. Schmp. 150—152°.

$C_{20}H_{15}N_2Cl \cdot H_2O$ (336,8)	Ber.	C 71,31	H 5,09	N 8,31
	Gef.	» 70,97	» 5,01	» 8,29

Die Verbindung zeigt, in fester Form dem Kulturmedium zugesetzt, keine mitosehemmende Wirkung an in vitro gezüchteten Fibroblasten.

2,4-Dinitrophenyl-pyridinium-3-carbonamid-chlorid (III)

4 g Nicotinsäureamid und 20 g durch Vakuumdestillation gereinigtes 2,4-Dinitrochlorbenzol werden 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt. Die homogene Schmelze wird in 30 ccm Methanol gelöst und mit 300 ccm Äther versetzt. Von dem ausgeschiedenen öligen Produkt wird das Lösungsmittel dekantiert und die Fällung in gleicher Weise zweimal wiederholt. Dann wird die Substanz in 100 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Tierkohle behandelt, filtriert, eingedampft und der Rückstand i. V. getrocknet. Ausbeute 9,8 g eines gelblichen Pulvers, das für die meisten Umsetzungen direkt verwendet werden kann. Durch Lösen in 15—20 ccm Methanol kann das Produkt in farblosen Kristallen vom Schmp. 115° erhalten werden. Ausbeute 6,4 g = 63% d. Th. Durch Animpfen mit diesen Kristallen kann das Produkt auch direkt aus der in Methanol gelösten Schmelze erhalten werden. Die Verbindung ist löslich in Wasser, Methanol und Äthanol, unlöslich in Äther, Benzol, Chloroform und Essigester. Sie enthält 1 Mol Kristallmethanol.

$C_{12}H_9O_5N_4Cl \cdot CH_3OH$ (356,7)	Ber.	C 43,77	H 3,67	N 15,71	Cl 9,94
	Gef.	» 43,62	» 3,83	» 16,04	» 10,24

Nicotinsäureamid-chlorbenzylat

0,5 g III wurden in 10 ccm Methanol gelöst und mit 0,4 g Benzylamin versetzt. Die Lösung färbte sich sofort tiefrot. Beim Stehen bei Raumtemperatur hellt sie sich langsam auf. Durch Erwärmen auf dem Wasserbad kann in einigen Minuten der Farbumschlag nach Gelb erreicht werden. Durch Zusatz von 80 ccm Äther wurde das Salz ausgefällt. Es wurde in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol-Äther kristallin gefällt. Ausbeute 0,35 g = 91% d. Th. Schmp. 235 bis 236°. Keine Depression mit einem nach Karrer und Stare[9]) hergestellten Präparat.

N-Phenyl-pyridinium-3-carbonsäureamid-chlorid

3 g III und 3 g Anilin wurden mit 50 ccm Alkohol einige Stunden gekocht. Nach Einengen der Lösung auf die Hälfte wurde mit 200 ccm Wasser versetzt und nach Abkühlen filtriert. Nach Zugabe von 1,5 ccm konz. HCl wurde die Lösung mit 200 ccm gesättigter Mercurichloridlösung versetzt. Das ausgeschiedene Doppelsalz wurde dreimal aus heißem Wasser umkristallisiert. Es wurden 3,65 g farblose Nadeln vom Schmp. 151° erhalten. Nach der Analyse enthält das Produkt 2 Mol $HgCl_2$ auf 1 Mol Pyridiniumverbindung. Ausbeute 51% d. Th.

$C_{12}H_{11}ON_2Cl_5Hg_2$ (777,7)	Ber.	C 18,52	H 1,42	N 3,60
	Gef.	» 18,40	» 1,28	» 3,60

Durch Zerlegung des Doppelsalzes mit Schwefelwasserstoff in wäßriger Lösung, Filtrieren und Einengen des Filtrates kann das Chlorphenylat des Nicotinsäureamids in Form von farblosen Kristallen vom Schmp. 236—238° erhalten werden. Einfacher und mit besserer Ausbeute wird die direkte Isolierung durchgeführt. 1 g IIIb wird in 20 ccm Methanol gelöst und mit 0,6 ccm Anilin versetzt. Die Mischung bleibt bei Raumtemperatur stehen, bis die rote Farbe in Gelb übergegangen ist. Die Lösung wird dann mit Äther versetzt, bis eine deutliche Trübung bestehenbleibt. Nach dem Beginn der Kristallisation wird die Lösung im Eisschrank gekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden aus Alkohol-Äther umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 206—208°. Ausbeute 0,65 g = 90% d. Th.

$C_{12}H_{11}ON_2Cl$ (234,7) Ber. N 11,93 Gef. N 11,84

Mit Mercurichloridlösung kann die Verbindung in das obige Doppelsalz vom Schmp. 151° übergeführt werden.

1,2 Äthylen-di-(pyridinium-3-carbonsäureamid)-dichlorid

Zu einer Lösung von 0,6 ccm Äthylendiamin-hydrat in 10 ccm Methanol wird die Lösung von 1 g III in wenig Methanol gegeben. Die Reaktion verläuft sehr rasch. Die Lösung wurde mit Äther versetzt, wobei sich ein gelbes Öl abschied. Nach dem Dekantieren des Lösungsmittels wurde das Öl mit Methanol verrieben, wobei farblose Kristalle zurückblieben, die aus Methanol-Äther umkristallisiert wurden. Aus dem Öl konnte noch eine geringe Menge der Kristalle gewonnen werden. Schmp. 285° u. Z.

$C_{14}H_{16}O_2N_4Cl_2$ (343,2)	Ber. C 48,95	H 4,67	N 16,31
	Gef. » 48,53	» 4,87	» 15,71

1,6-Hexamethylen-di-(pyridinium-3-carbonsäureamid)-dichlorid
(bearbeitet von Dr. Ingrid Hammer)

0,8 g Hexamethylendiamin in 5 ccm Methanol wurden mit 2 g III, in 10 ccm Methanol gelöst, versetzt. Nach 10 Min. hatte sich die tiefrote Lösung aufgehellt. Nach dem Abfiltrieren von etwas ausgeschiedenem 2,4-Dinitranilin wurde die Lösung mit Äther versetzt. Im Eisschrank schied sich eine feste Kristallkruste aus, die mehrfach aus Methanol unter Zusatz von Äther umkristallisiert wurde. Farblose Kristalle vom Schmp. 254°. Ausbeute 0,6 g = 48% d. Th.

$C_{18}H_{24}O_2N_4Cl_2$ (399,1)	Ber. C 54,12	H 6,06	N 14,08
	Gef. » 53,69	» 6,50	» 13,96

p-Sulfonamido-benzyl-pyridinium-3-carbonsäureamid-chlorid

Aus Marfanil, dem Hydrochlorid des p-Sulfanamido-benzylamins, wurde die freie Base gewonnen. 2 g der Base wurden in 20 ccm Methanol mit 2 g III umgesetzt. Mit Äther wurde das Pyridiniumsalz gefällt. Zur Reinigung wurde es in Wasser gelöst, mit Tierkohle behandelt, filtriert und das Filtrat i. V. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus Alkohol-Äther mehrfach umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 246°. Ausbeute 1,8 g = 90% d. Th.

$C_{13}H_{14}O_3N_3SCl$ (327,8)	Ber. C 47,62	H 4,30
	Gef. » 47,40	» 4,46

3-(β-pyridinium-Py-3-carbonsäureamid-chlorid-äthyl)-indol
(bearbeitet von Dr. Ingrid Hammer)

Zu einer Lösung von 1,3 g Tryptamin in 5 ccm Methanol wurde die Lösung von 1 g III in 10 ccm Methanol gegeben. Die Farbe hellte rasch auf. Nach

Filtration wurde die Lösung mit Äther versetzt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert. Schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 236°. Ausbeute 0,45 g = 50% d. Th.

$C_{16}H_{16}ON_3Cl$ (301,6) Ber. N 13,93 Gef. N 14,34

7-Cholesteryl-pyridinium-3-carbonsäureamid-chlorid

Aus 2,9 g 7-Amino-cholesterin-hydrochlorid[12]) wurde die freie Base hergestellt und in Äther aufgenommen. Der Rückstand der ätherischen Lösung wurde in 50 ccm Methanol aufgenommen und mit der Lösung von 1 g III in 10 ccm Methanol versetzt. Die Mischung färbt sich rot und hellt sich langsam auf, behält jedoch auch nach dem Erwärmen auf dem Wasserbade schwach rötliche Färbung. Nach Einengen der methanolischen Lösung wurde durch Zusatz von Äther ein klebriges, gelbliches Produkt gefällt. Durch zweimalige Wiederholung der Fällung wurde es filtrierbar und konnte aus Methanol kristallin erhalten werden. Umkristallisiert aus Alkohol-Äther wurden farblose Kristalle vom Schmp. 217—218° erhalten. Ausbeute 0,9 g = 54% d. Th.

$C_{33}H_{51}O_2N_2Cl$ (543,2)	Ber.	C 72,96	H 9,46	N 5,12	Cl 6,52
	Gef.	» 73,11	» 9,84	» 5,04	» 6,08

4'-Methoxy-stilbyl-pyridinium-3-carbonsäureamid-chlorid

0,9 g 4'-Methoxystilbylamin-hydrochlorid[13]) wurden in Wasser gelöst und mit Natronlauge versetzt. Das freie Amin wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde in 15 ccm Methanol aufgenommen und mit 0,3 g III umgesetzt. Durch Fällen mit Äther wurde eine ölige, gelbliche Substanz erhalten, die durch wiederholtes Umfällen farblos und fest wurde, aber nicht kristallisierte. Schmp. 180° nach vorhergehendem Erweichen. Ausbeute 0,25 g = 73% d. Th.

$C_{21}H_{21}O_2N_2Cl$ (368,8) Ber. N 7,60 Gef. N 7,89

Chlorid des Pyridinium-3-carbonsäureamid-Derivats des Desacetylcolchicins

Desacetylcolchicin wurde aus Trimethylcolchicinsäure, gelöst in Chloroform unter Zusatz von Methanol, durch Einwirkung von ätherischer Diazomethanlösung hergestellt. Zur Reinigung wurde das Produkt in Chloroform gelöst und mit ätherischer Salzsäure als Hydrochlorid gefällt. Aus diesem wurde Desacetylcolchicin wieder freigemacht und das Produkt aus Alkohol-Äther umgefällt.

2,1 g Desacetylcolchicin wurden in 30 ccm Methanol gelöst und mit 1,2 g III umgesetzt. Durch Fällen mit Äther entstand ein Niederschlag, der sich beim Aufbewahren der Lösung im Eisschrank langsam absetzte. Die klebrige Fällung wurde nochmals aus Methanol durch Äther umgefällt. Aus der Lösung dieser Fällung in wenig abs. Alkohol schied sich ein Niederschlag ab, der abfiltriert werden konnte. Das Produkt wurde in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol und Äther versetzt. Hierbei schieden sich langsam Kristalle ab, die in gleicher Weise mehrfach umkristallisiert wurden. Schmp. 234—236°, Z. ab 220°. Ausbeute 1,2 g = 65% d. Th.

$C_{26}H_{27}O_6N_2Cl$ (496,9)	Ber.	C 62,84	H 5,48	N 5,63
	Gef.	» 62,83	» 5,84	» 5,22

Über die Lichtreaktion der o-Chinondiazide Photosynthese von Cyclopentadienabkömmlingen

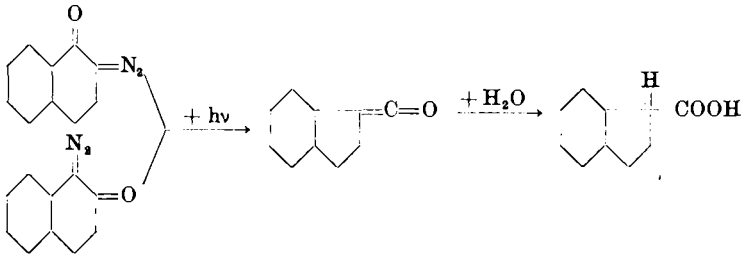
4. Mitteilung über die Natur der Lichtzersetzungsprodukte von Diazoverbindungen

Von *Oskar Süs*

(Aus dem Hauptlaboratorium der Firma Kalle & Co., A.-G., Wiesbaden-Biebrich)

(Eingelaufen am 7. Januar 1953)

Über den Verlauf der Lichtreaktion bei den o-Chinondiaziden der Benzol- und Naphthalinreihe, die für die Diazotypie eine große Bedeutung erlangt haben, konnte ich in einer früheren Abhandlung[1]) berichten. Unter Stickstoffabspaltung und vermutlich intermediärer Radikalbildung erleidet der aromatische 6-Ring eine Ringverengerung, wobei Ketene entstehen, die in Gegenwart von Wasser in Cyclopentadien- bzw. Indencarbonsäuren übergehen. Für die Lichtzersetzungsreaktion bei dem Naphthochinon-1,2-diazid (2) und dem Naphthochinon-2,1-diazid (1) gilt folgendes Formelschema:



In einer weiteren Abhandlung[2]) wurden Versuche zur Anwendung der Lichtreaktion für die präparative Darstellung von Cyclopentadien-Derivaten beschrieben. Eine Fortsetzung dieser Versuche war aus äußeren Gründen nach Kriegsende nicht möglich. Zu ihrer Wiederaufnahme haben unsere Arbeiten auf dem Gebiete der photomechanischen Reproduktion geführt, wobei o-Chinondiazide zur Herstellung haltbarer, lichtempfindlicher Schichten verwendet werden und der Übergang der Chinondiazide bei ihrer Belichtung in Cyclopentadien- und Indencarbonsäuren von grundlegender Wichtigkeit für die Entwicklung der Kopien zur fertigen Druckform

[1]) Liebigs Ann. Chem. **556**, 65 (1944).
[2]) Liebigs Ann. Chem. **556**, 85 (1944).

ist[3]). Im Zuge dieser technisch ausgerichteten Arbeiten wurde eine große Anzahl von o-Chinondiaziden verschiedener aromatischer Grundsysteme einschließlich solcher der heterocyclischen Reihe dargestellt, so daß für Versuche zur präparativen Auswertung der Lichtreaktion genügend Material zur Verfügung stand. Die Auswahl der zu untersuchenden o-Chinondiazide wurde nach folgenden Gesichtspunkten getroffen:

1. In Ergänzung zu unseren früheren Arbeiten sollten weitere Derivate des Indens mit Substituenten in dem aromatischen 6-Ring, auch solche funktioneller Art, dargestellt werden.

2. Unter Verwendung von o-Chinondiaziden höher kondensierter Ringsysteme und solcher der heterocyclischen Reihe, sollte versucht werden, Cyclopentadiene mit mehreren ankondensierten Benzolkernen oder heterocyclischen Ringen zu gewinnen.

3. Zur völligen Klarstellung der Vorgänge bei der Belichtung und dem Entwickeln lithographischer Platten war es erforderlich, die Lichtreaktionsprodukte einiger spezieller Gruppen von o-Chinondiaziden zu isolieren. In Kenntnis der Kupplungsfähigkeit von Cyclopentadienderivaten[1]) wurden vornehmlich solche Verbindungen ausgesucht, deren Lichtzersetzungsprodukte als Azokomponenten Interesse haben konnten.

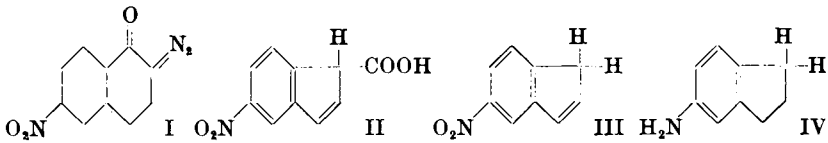
Zu 1. Die in der Literatur beschriebenen substituierten Indene sind fast durchweg solche Verbindungen, bei denen der Substituent sich an dem 5-Ring befindet. Er enthält eine konjugierte Doppelbindung und zeigt die für Olefine bekannten Additionsreaktionen. Durch Dehydrierungs- oder Abspaltungs-Reaktionen bei den erhältlichen Hydrinden-Derivaten läßt sich die Doppelbindung regenerieren, wobei im 5-Ring substituierte Indene entstehen.

In meiner ersten Abhandlung konnte gezeigt werden, daß diese Substitutionsprodukte des Indens durch Photosynthese auf direktem Wege aus den entsprechenden im chinoiden Kern substituierten Naphthochinondiaziden darstellbar sind[1]).

Bei der vorliegenden Arbeit galt unser besonderes Interesse der Darstellung von Indenabkömmlingen mit Substituenten in dem aromatischen 6-Ring. Solche Verbindungen mußten zugänglich sein aus den Chinondiaziden des Naphthalins mit Substituenten in dem nichtchinoiden Ring. In erster Linie waren wir bestrebt, Verbindungen mit Aminogruppen und Hydroxylgruppen darzustellen, deren Acetylierungsprodukte oder Äther den Eintritt weiterer Substituenten erleichtern und als Ausgangsstoffe für weitere Synthesen dienen sollten.

[3]) Kalle, DBP. 854890.

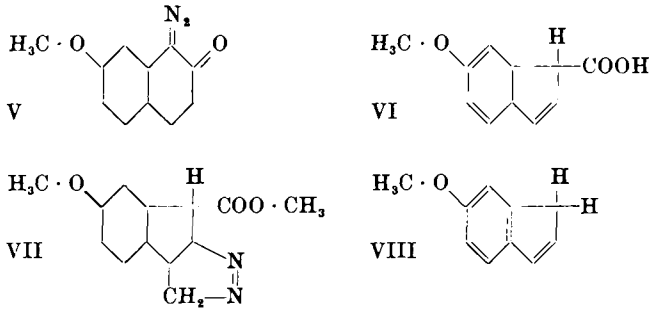
Ausgehend von dem leicht und in größerem Maßstab zugänglichen 6-Nitro-naphthochinon-1,2-diazid (2)[4]) (I), das in essigsaurer Lösung der Lichteinwirkung ausgesetzt wurde, gelang uns die Darstellung der 6-Nitro-inden-3-carbonsäure (II). Der Nachweis der Carboxylgruppe erfolgte durch Veresterung sowie durch Decarboxylierung.



Beim Erhitzen der Carbonsäure über ihren Schmelzpunkt sublimiert das bisher nicht bekannte 6-Nitro-inden (III) in herrlichen Nadeln. Die präparative Darstellung dieser Verbindung gestaltet sich sehr einfach beim Erwärmen der Carbonsäure in Dimethylformamid. Schon bei 40° beginnt eine stürmische CO_2-Entwicklung.

Bei der katalytischen Reduktion der Nitroverbindung unter Verwendung von Raney-Nickel läßt sich die Nitrogruppe in die Aminogruppe umwandeln. Gleichzeitig wird die Doppelbindung des Cyclopentadienringes aufhydriert. Es entsteht das schön kristallisierende 6-Aminohydrinden (IV) das von J. Lindner und J. Bruhin[5]) auf anderem Wege dargestellt wurde.

Ebenso glatt verlief die Photosynthese der 5-Methoxy-inden-3-carbonsäure (VI) aus dem 7-Methoxy-naphthochinon-1,2-diazid(1) (V), das durch Diazotierung des 1-Amino-2-oxy-7-methoxy-naphthalins[6]) mit Amylnitrit in Eisessig in Gegenwart von Cu-salzen erhältlich ist. Beim Erhitzen in siedendem Dimethylformamid spaltet



[4]) H. H. Hodgson u. H. S. Turner, J. chem. Soc. (London) **1943**, 88; **1944**, 9.
[5]) Ber. dtsch. chem. Ges. **60**, 436 (1927).
[6]) O. Fischer u. Fr. Hammerschmidt, J. prakt. Chem. **94**, 26—27 (1916).

die Säure CO_2 ab, wobei 5-Methoxy-inden (VIII) entsteht, das einen nerolinähnlichen Geruch aufweist. Bei langsamem Erhitzen sublimiert sie in Form ihres Dimerisierungsproduktes.

Bei der Einwirkung von Diazomethan auf die in Essigester gelöste Carbonsäure entsteht eine prachtvoll kristallisierende Verbindung, die bei etwa 75° unter äußerst heftiger Zersetzung schmilzt. Sie erwies sich als stickstoffhaltig und stellt das Anlagerungsprodukt von 1 Mol des Methylesters der Carbonsäure und 1 Mol Diazomethan dar. Für die Konstitution der Verbindung wird die Formel VII in Erwägung gezogen.

Zu 2. Als reizvoll erschien uns die Darstellung von Cyclopentadienabkömmlingen mit mehreren ankondensierten Benzolringen. Das Benz-inden und Naphth-inden sind in der Literatur nicht beschrieben. Letzteres bildet das Grundgerüst der Sterine. Das 3-Methyl-2,3-dihydronaphthinden (Methyl-1,2-cyclopentano-phenanthren) erhielt Diels beim dehydrierenden Abbau des Cholesterins.

Ausgehend von dem 1-Amino-2-oxy-phenanthren[7]) gelangten wir zu dem Phenanthrenochinon-2,1-diazid(1) (IX), das in zwei, in Kristallform und Farbe (gelb und braunrot) unterschiedlichen Modifikationen auftritt.

Bei seiner Belichtung in Dioxan-Essigsäure entsteht in glatter Reaktion die 6,7-Benzinden-3-carbonsäure (X), die in den gut kristallisierenden Methylester übergeführt werden konnte. Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt zersetzt sie sich unter stürmischer CO_2-Entwicklung. Die präparative Darstellung des Decarboxylierungsproduktes geschieht durch kurzes Erhitzen der Carbonsäure in Dimethylformamid. Das erhältliche 6,7-Benzinden (XI) kristallisiert in herrlichen Nadeln und ist unzersetzt destillierbar.

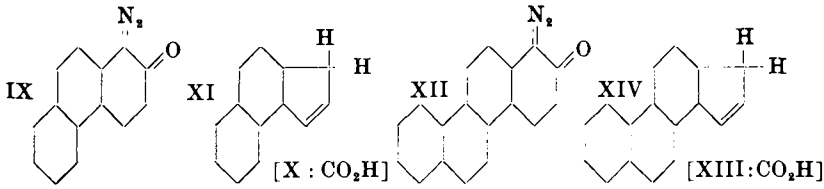
Damit war gezeigt, daß sich die Phenanthrochinondiazide mit flankiertem chinoidem Kern bei der Lichtreaktion ähnlich verhalten wie die Naphthochinondiazide. Ihre Übertragung auf Chinondiazide noch höher kondensierter Ringsysteme bot Aussicht auf Erfolg.

Im Hinblick auf das zu erwartende Reaktionsprodukt erschien uns von besonderem Interesse das Verhalten des bis dahin nicht bekannten Chrysenchinon-(3,4)-diazids(3) (XII).

Es wurde dargestellt, ausgehend von dem 4-Oxychrysen[8]), das beim Ankuppeln mit diazotiertem Anilin das schön kristallisierende

[7]) L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. **51**, I, 1898 (1929).
[8]) J. W. Cook u. R. Schoental, J. chem. Soc. (London) **1945**, 288—293.

3-Phenylazo-4-oxy-chrysen ergab. Durch katalytische Reduktion wurde der Farbstoff in das 3-Amino-4-oxychrysen übergeführt. Es zeigt einen für eine organische Verbindung ungewöhnlich hohen Schmelzpunkt. Sein indifferentes Verhalten gegen Mineralsäuren weist auf eine geringe Basizität der Aminogruppe hin. Aus diesem Grunde bereitete die Diazotierung der Oxyaminoverbindung anfänglich Schwierigkeiten. Nach vielen erfolglosen Versuchen gelang uns die Diazotierung überaus glatt bei Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel. Das Chrysenchinon-3,4-diazid (3) (XII) ist nach dieser Methode in sehr guter Ausbeute erhältlich. Es ist auffällig beständig und läßt sich aus siedendem Dimethylformamid umkristallisieren, wobei es in herrlichen goldgelben Kristallen anfällt. Auffällig ist weiterhin seine gute Lichtempfindlichkeit bei einem Vergleich mit den Chinondiaziden der Naphthalinreihe.



Die gelborange gefärbte Lösung in verd. Essigsäure bleicht nach kurzer Belichtung zu farblos aus. Beim Einengen der essigsauren Lösung fällt die Naphth-6,7-inden-3-carbonsäure (XIII) als grauviolett gefärbte, kristalline Masse aus. Aus Eisessig, in dem sie schwer löslich ist, kristallisiert sie in schönen Prismen. Auffällig ist ihre Unlöslichkeit in verd. Alkalien, ein Verhalten, das man jedoch auch bei anderen Carbonsäuren höher kondensierter Kerne beobachtet hat[9]). Einen scharf definierten Schmelzpunkt zeigt die Säure nicht. Bei langsamem Erhitzen beginnt bei etwa 230° die Abspaltung von CO_2, die spontan verläuft beim Einführen der Substanz in ein auf diese Temperatur vorgeheiztes Bad. Die CO_2-Abspaltung wird katalytisch beschleunigt durch Dimethylformamid. Schon bei Wasserbadtemperatur setzt eine stürmische CO_2-Entwicklung ein. Das in nahezu quantitativer Ausbeute entstehende Naphthinden (oder Phenanthreno-cyclopentadien) (XIV) kristallisiert in nahezu reinem Zustand aus.

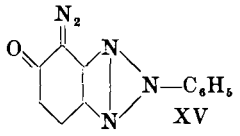
In weiteren Versuchen wurde die Lichtreaktion auf Chinondiazide der heterocyclischen Reihe übertragen. In umfangreichen Untersuchungen hat Fries[10]) auf die Ähnlichkeit des Benztriazolringes

[9]) Vgl. C. Liebermann, Liebigs Ann. Chem. **183**, 167 (1876).

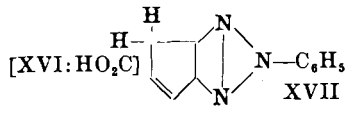
[10]) K. Fries u. Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. **383**, 305 (1912); **404**, 50 (1914); **454**, 121 (1927); **511**, 213 (1934).

und des Imidazolringes mit dem Naphthalinring hingewiesen. Es war daher naheliegend, die der Naphthalinreihe entsprechenden Chinondiazide dieser heterocyclichen Grundkörper aufzubauen und auf ihr Verhalten im Licht zu untersuchen.

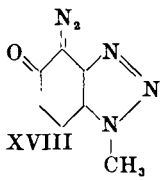
Ausgehend von dem 2-Phenyl-5-oxy-4-nitroso-benztriazol-(1,2,3)[11]), das durch katalytische Reduktion in das 2-Phenyl-5-oxy-4-amino-benztriazol(1,2,3) übergeführt wurde, gelangten wir durch Diazotierung der Base in Eisessig zu dem schön kristallisierenden, tief gelb-orange gefärbten 2-Phenyl-benzochinon(4,5)-diazid(4)-triazol(1,2,3) (XV). Bei der Belichtung des Chinondiazids in 95-proc. Essigsäure entsteht die 2-Phenyl-cyclopentadieno-triazol(1,2,3)-4-carbonsäure (XVI), von der ein gut kristallisierender Methylester erhältlich ist. Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt oder bei kurzem Erwärmen der Säure in Dimethylformamid verliert sie Kohlendioxyd und geht über in das in herrlichen Nadeln kristallisierende 2-Phenyl-cyclopentadieno-triazol-(1,2,3) (XVII), einen Abkömmling eines neuen Verbindungstypes der heterocyclischen Reihe.



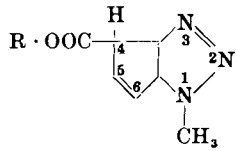
XV



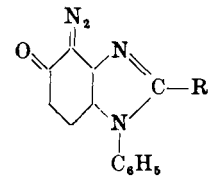
XVII



XVIII



XIX: R = —CO · CH_3
XX: R = —H



XXI: R = H
XXII: R = C_6H_5

Von wesentlichem Einfluß für einen glatten Verlauf der Lichtreaktion ist die Art des verwendeten Lösungsmittels, das dann benötigt wird, wenn die Diazoverbindung in Wasser schwer löslich ist. Neben Dioxan hat sich Eisessig mit einem geringen Zusatz von Wasser gut bewährt. Eine Anlagerung von Essigsäure an die bei der Belichtung der Chinondiazide intermediär entstehenden Ketene, wie sie bei der Verwendung von Alkohol beobachtet werden konnte, unter Bildung gemischter Anhydride konnte nicht festgestellt werden. Eigenartigerweise scheint diese Reaktion einzutreten bei dem

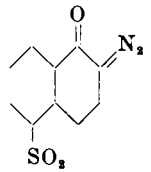
[11]) K. Fries u. E. Roth, Liebigs Ann. Chem. **389**, 326, 333 (1926).

Chinondiazid (XVIII) aus dem 5-Oxy-4-amino-1-methyl-benztriazol-(1,2,3). Das schön kristallisierende Lichtreaktionsprodukt (XIX) enthält eine Acetylgruppe, die analytisch nachgewiesen werden konnte. Das Verseifungsprodukt (XX) gibt die für die Cyclopentadieno-triazol(1,2,3)-1-methyl-4-carbonsäure berechneten Werte und kuppelt kräftig mit Diazoverbindungen. Der endgültige Beweis für das Vorliegen der Carbonsäure steht jedoch noch aus, da bei ihrem Erhitzen über den Schmelzpunkt keine CO_2-Abspaltung erfolgte. Diese Reaktion diente uns als sichere Nachweisreaktion für die Carboxylgruppe bei den durch Photoreaktion dargestellten Cyclopentadien-carbonsäuren. Auch ist es uns nicht gelungen, einen Ester darzustellen. Das abweichende Verhalten dieser Carbonsäure ist am besten zu erklären mit der Annahme einer dipolaren Verbindung mit betainartigem Charakter. Die Möglichkeit für das Vorliegen eines N-Methyl-4,5-dioxybenztriazols(1,2,3), dem dieselbe Bruttoformel wie Verbindung XX zukäme, wurde in Erwägung gezogen. Die Darstellung dieser Verbindung gelang uns noch nicht. Dagegen konnte für Vergleichsversuche das Isomere, das 1-Methyl-6,7-dioxy-benztriazol(1,2,3) synthetisiert werden. Es unterscheidet sich in seinen Eigenschaften wesentlich von Verbindung XX. Während letztere gegen Luftoxydation beständig und in Wasser außerordentlich schwer löslich ist, ist das Dioxybenztriazol(1,2,3) gegen Luftsauerstoff empfindlich und in Wasser gut löslich. Die Sauerstoffempfindlichkeit hat auch Fries[11]) bei der Beschreibung der Eigenschaften für das von ihm dargestellte 4,5-Dioxy-1-phenyl-benztriazol hervorgehoben.

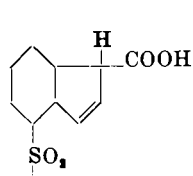
Das gleiche Verhalten wie Verbindung XVIII zeigten die Chinondiazide XXI und XXII. Den Lichtreaktionsprodukten werden Konstitutionsformeln analog XIX zuerteilt. Für ihre Entstehung nehmen wir den oben aufgezeigten Reaktionsmechanismus an.

Zu 3.: Die über den Verlauf der Lichtreaktion bei o-Chinondiaziden erhaltenen wissenschaftlichen Erkenntnisse haben zur Verwendung dieser durch ihre Stabilität ausgezeichneten Diazoverbindungen in der Drucktechnik geführt. Mit ihrer Hilfe ist es zum ersten Male möglich geworden, lagerfähige Metallplatten mit kolloidfreien lichtempfindlichen Schichten herzustellen, von denen auf photomechanischem Wege Druckformen hergestellt werden können. Nach der Belichtung unter einer Vorlage wird das erzeugte Bild durch Behandeln mit verd. Alkalien entwickelt, wobei an den belichteten Stellen die aus dem Chinondiazid entstandene Carbonsäure weggeführt wird, während an den nicht belichteten Stellen die Diazoverbindung stehenbleibt. Diese nimmt fette Farbe auf, man erhält von einem positiven Original eine für die Herstellung von positiven Abzügen geeignete Druckform. Zur Erhärtung des diesem

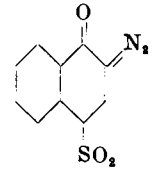
Vorgang zugrunde liegenden Prinzips, wurden die Lichtzersetzungsprodukte einiger für das geschilderte Verfahren geeigneter Chinondiazide, Indencarbonsäuren mit Sulfonamid- und Carbonsäureamidgruppen als Substituenten, auf präparativem Wege photosynthetisch hergestellt (XXIII—XXXIII).



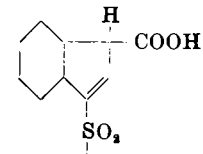
XXIII



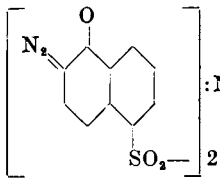
XXIV



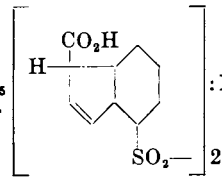
XXV



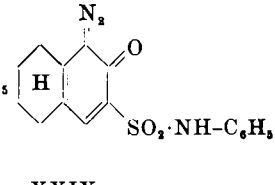
XXVI



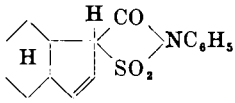
XXVII



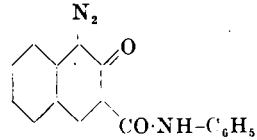
XXVIII



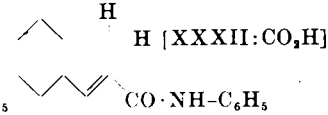
XXIX



XXX



XXXI



XXXIII

Mit den in dieser Abhandlung niedergelegten Versuchsergebnissen konnten wir einen weiteren Beitrag für die allgemeine Gültigkeit der Lichtzersetzungsreaktion bei o-Chinondiaziden zur Darstellung von Abkömmlingen des Cyclopentadiens liefern. Sie sollen uns als Grundlage für weitere Arbeiten nach den eingangs dargelegten Richtlinien dienen, wobei wir Versuche zur Darstellung synthetischer Produkte mit steroidem Grundgerüst in den Vordergrund zu stellen gedenken.

Bei der Ausführung der Versuche erfreute ich mich der Mitarbeit der Herren Werkstudenten Hinrich Hoffmann, Siegfried Rosenberger, Rudolf Kostka und Walter Blumrich.

Die Analysen wurden in unserem analytischen Laboratorium, dem Mikrolaboratorium des organisch-chemischen Institutes der Universität Mainz und dem analytischen Laboratorium der Hoechster Farbwerke durchgeführt.

Beschreibung der Versuche

(Mit *Hinrich Hoffmann*, *Siegfried Rosenberger* und *Rudolf Kostka*)

6-Nitro-inden-3-carbonsäure (II)

Eine Lösung von 15 g 6-Nitro-naphthochinon-1,2-diazid-(2) (I)[4]) in 4,5 l Eisessig und 240 ccm Wasser wird mit Kohle filtriert und in geschlossenen gläsernen Gärschalen in der Sonne oder an einer Bogenlampe unter Eiskühlung belichtet. Der Fortgang der Lichtreaktion wird durch Kupplung einer der Lösung entnommenen Probe mit Phloroglucin auf Filtrierpapier kontrolliert. Sobald keine Diazoverbindung mehr nachweisbar ist — was nach etwa 4 Stunden Belichtungszeit der Fall ist —, wird die Lösung, deren Farbe sich etwas vertieft hat, mit Kohle filtriert und i. V. (möglichst sofort nach der Ausbelichtung) bei 35—40° auf etwa 500 ccm eingeengt. Die dabei kristallin ausfallende Nitroindencarbonsäure wird abgesaugt und mit Gasolin gewaschen. Die Ausbeute an dem graugelben Rohprodukt beträgt 6,5 g. Durch weiteres Einengen des Filtrates lassen sich noch etwa 2 g Substanz gewinnen. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Eisessig. Weißgelbe, faden- bis moosförmige Kristallgebilde. Schmp. 188—189° unter stürmischer Gasentwicklung. Sie zeigt die charakteristischen Eigenschaften der Inden-carbonsäuren und kuppelt mit Diazoverbindungen, z. B. der Diazoverbindung aus dem 1-Benzoylamino-2,5-diäthoxy-4-aminobenzol[12]), wobei ein intensiv bräunlich-violetter Farbstoff entsteht. In verd. Sodalösung löst sie sich mit tief gelbbrauner Farbe.

$C_{10}H_7O_4N$ (205)	Ber.	C 58,53	H 3,41	N 6,83
	Gef.	» 58,38	» 3,62	» 7,11

Äthylester. In eine Suspension von 400 mg Carbonsäure (II) in 25 ccm abs. Äthanol wird trockenes HCl-Gas eingeleitet. Dabei erhöht sich die Temperatur auf etwa 50°. Um eine klare Lösung zu erhalten, muß anschließend noch 20 bis 30 Min. lang auf 70° erwärmt werden. Beim Abkühlen kristallisiert der Ester in langen, weißen verfilzten Nadeln aus. Vom Kristallisat wird abgesaugt, das Filtrat mit Wasser versetzt und die vereinigten Fällungen aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 400 mg. Schmp. 129—130°.

$C_{12}H_{11}O_4N$ (233)	Ber.	C 61,80	H 4,73	N 6,01	OC_2H_5 19,31
	Gef.	» 61,94	» 5,16	» 6,19	» 18,92

6-Nitro-inden (III)

50 mg 6-Nitro-inden-3-carbonsäure (II) werden in einem Sublimationsgefäß unter Verwendung eines Luftbades erhitzt. Bei 185° beginnt die CO_2-Entwicklung. Die Temperatur wird innerhalb von 20 Min. auf 210° gesteigert, wobei sich das Decarboxylierungsprodukt an den kalten Stellen des Gefäßes als schwach gelb gefärbtes, kristallines Sublimat niederschlägt. Die weitere Reinigung geschieht durch Umkristallisieren aus wenig Methanol oder durch vorsichtige Sublimation im Sandbad bei 130—145°. Lange, prismatische Nadeln vom Schmp. 74—75°. Beim Verreiben mit 10-proc. Sodalösung tritt langsame Lösung ein.

$C_9H_7O_2N$ (161)	Ber.	C 67,08	H 4,35	N 8,70
	Gef.	» 66,95	» 4,48	» 8,78

Decarboxylierung unter Verwendung von Dimethylformamid

1 g 6-Nitro-inden-3-carbonsäure (II) wird in 6 ccm Dimethylformamid gelöst und im Wasserbad erwärmt. Bei 45° setzt die CO_2-Entwicklung ein. Nach einigen Minuten läßt die Gasentwicklung nach und die Wasserbadtemperatur wird für

[12]) In der Farbstofftechnik unter der Bezeichnung „Echtblausalz BB" geführt.

5 Min. auf 95° erhöht. Beim Versetzen der abgekühlten Lösung mit Wasser kristallisiert das Nitroinden aus. Ausbeute 730 mg. Das Rohprodukt schmilzt bei 71—72°.

5-Aminohydrinden (IV)

960 mg Nitroinden (III) werden in 75 ccm Äthanol gelöst und nach Zugabe von 500 mg Raney-Nickel in der Schüttelente reduziert. Nach etwa 5 Stunden sind 541 ccm Wasserstoff aufgenommen (ber. für 4 Mol: 537 ccm). Die vom Nickel abfiltrierte Lösung wird mit konz. Salzsäure schwach kongosauer gestellt und das Lösungsmittel i. V. abdestilliert. Der weiße, kristalline Rückstand (Hydrochlorid) wird in wenig Wasser aufgenommen, die Lösung sodaalkalisch gestellt und das sich abscheidende Öl der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das 5-Amino-hydrinden destilliert über und erstarrt in der eisgekühlten Vorlage zu farblosen Kristallen (rechteckige, flache Prismen). Ausbeute 580 mg, Schmp. 36°.

Für die Analyse wurde das Produkt im Vakuumexsikkator über P_2O_5 getrocknet.

$C_9H_{11}N$ (133) Ber. N 10,52 Gef. N 10,38

Acetylverbindung. 280 mg der Base werden in 1 ccm Eisessig gelöst und mit 0,26 ccm Essigsäureanhydrid versetzt. Die Lösung wird 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Acetylverbindung durch Zusatz von Wasser ausgefällt. Das ausgefallene Öl kristallisiert sofort zu farblosen Nadeln. Nach dem Trocknen wird das Rohprodukt aus einem Gemisch von Benzol und Gasolin umkristallisiert. Ausbeute 300 mg. Schmp. 106°.

$C_{11}H_{13}ON$ (175) Ber. N 8,00 Gef. N 8,11

7-Methoxy-naphthochinon-2,1-diazid (1), (V)

10 g 7-Methoxy-1-amino-2-oxy-naphthalin[6]) werden in 200 ccm 10-proc. alkoholischer Salzsäure gelöst und unter Rühren und Eiskühlung auf einmal mit 10 ccm Isoamylnitrit versetzt. Nach kurzem Stehen kristallisiert das Diazoniumchlorid aus der eisgekühlten, gelbbraun gefärbten Lösung aus. Nach Zugabe von 70 ccm Äther und mehrstündigem Stehen wird der kristalline Niederschlag abgesaugt und mit Äther nachgewaschen. Ausbeute 9,35 g.

Eine Probe, mit Wasser angerührt, verölt zunächst und erstarrt wieder kristallin, wobei aus dem Diazoniumsalz das freie o-Chinondiazid entsteht. Dieser Übergang erfolgt auch beim Umkristallisieren des Hydrochlorides aus viel Wasser, wobei Kohle zugesetzt wird. Die dabei entstehenden Verluste können vermindert werden, wenn man das Diazoniumchlorid in wenig Aceton löst und dann mit heißem Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und wie oben filtriert. Für die Analyse wurde eine Probe durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 50-proc. Äthylalkohol weiter gereinigt. Lange, gelbe prismatische Nadeln. Schmp. 103 bis 104°.

$C_{11}H_8O_2N_2$[13]) (200) Ber. N 14,00 OCH_3 15,50
Gef. » 14,01 » 15,09

5-Methoxy-inden-3-carbonsäure (VI)

3 g 7-Methoxy-naphthochinon-2,1-diazid (1), (V) werden in 225 ccm Dioxan, 190 ccm Wasser und 30 ccm 10-proc. Essigsäure gelöst und die Lösung unter äußerer Kühlung in einer flachen Schale unter einer Kohlenbogenlampe ausbelichtet. Die Umwandlung des Chinondiazids in die Inden-carbonsäure ist beendigt, wenn eine Probe der Lösung mit Phloroglucin über Ammoniakgas keine

[13]) Die Prüfung auf Chlor war negativ, auch bei den folgenden o-Chinondiaziden.

Kupplung mehr zeigt. Belichtungsdauer etwa 8 Stunden. Die anfangs gelb gefärbte Lösung vertieft sich während der Belichtung nach Braungelb. Sie wird mit Aktivkohle abgesaugt und das Lösungsmittel i. V. im Wasserbad bei etwa 45° abdestilliert. Aus der eingeengten Lösung scheidet sich das Umwandlungsprodukt als körnige, hellbraune Masse neben geringen Mengen eines dunklen Harzes aus. Das Rohprodukt wird 2 mal mit je 50 ccm 5-proc. Natriumbicarbonatlösung digeriert und aus dem Filtrat die Säure mit Salzsäure wieder ausgefällt. Ausbeute 2 g. Aus Benzol kristallisiert sie in Prismen, aus Methanol (mit Kohle)/Wasser in prismatischen Nadeln vom Schmp. 160—161°. Beim Erhitzen eines Pröbchens im Reagenzröhrchen über freier Flamme destillierte die Substanz restlos. An den kälteren Teilen der Gefäßwand schlug sich ein bald erstarrendes Öl nieder. Es wurde in wenig Methanol gelöst, die Lösung mit Kohle filtriert und stark eingeengt. Das in weißen Nadeln kristallisierende Destillationsprodukt erwies sich als identisch mit dem Ausgangsmaterial. Die Carbonsäure ist demnach bei raschem Erhitzen unzersetzt destillierbar.

$C_{11}H_{10}O_3$ (190)	Ber.	C 69,47	H 5,27	OCH_3 16,33
	Gef.	» 69,46	» 5,39	» 16,09

5-Methoxy-inden (VII)

3 g 5-Methoxy-inden-3-carbonsäure (VI) werden in 20 ccm Dimethylformamid gelöst und unter Rückflußkühlung im Stickstoffstrom erwärmt. Die CO_2-Entwicklung beginnt schon unterhalb des Siedepunktes von Dimethylformamid. Sobald die anfangs heftige CO_2-Entwicklung nachläßt, wird die Lösung bis zur vollständigen Decarboxylierung zum Sieden erhitzt. Die Gesamtdauer des Erhitzens beträgt etwa 15 Min. Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit etwa 100 ccm Wasser versetzt, das ausgefallene Öl in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung 1 mal mit Wasser, dann 1 mal mit 10-proc. Natriumbicarbonatlösung und zur restlosen Entfernung von Dimethylformamid 4 mal mit Wasser gewaschen. Die ätherische Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet, der Äther abdestilliert und das zurückbleibende hellbraune Öl i. V. destilliert. Bei 11 mm destilliert das 5-Methoxy-inden fast restlos zwischen 155 und 160° als wasserhelle Flüssigkeit über.

$C_{10}H_{11}O$ (146)	Ber.	C 82,19	H 6,85	OCH_3 21,23
	Gef.	» 81,99	» 6,95	» 21,00

Dimerisierungsprodukt der 5-Methoxy-inden-3-carbonsäure

Erhitzt man eine Probe der 5-Methoxy-inden-3-carbonsäure (VI) im Reagenzglas in einem Paraffinbad bei 185° und hält diese Temperatur für etwa 15 Min., so scheidet sich an den kälteren Stellen des Glases ein Sublimat in Form langer, weißer Nadeln ab, das in Natriumbicarbonatlösung noch leicht löslich ist. Sein Schmp. liegt nach 2maligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 235—236°. Die Analyse und die Molekulargewichtsbestimmung sprechen für das Vorliegen einer dimeren Säure.

$C_{22}H_{20}O_6$ (380)	Ber.	C 69,47	H 5,27	Molgew. (Rast) 380
	Gef.	» 69,54	» 5,51	» » 399

Einwirkung von Diazomethan auf die 5-Methoxy-inden-3-carbonsäure (Verbindung VII)

300 mg Carbonsäure werden in 17 ccm Essigester gelöst und nach Filtration eine ätherische, über Ätzkali getrocknete Diazomethanlösung (aus 1,5 g Nitrosomethylharnstoff) zugegeben. Nach etwa 1-stündigem Stehen wird die Lösung mit 10 ccm 2-proc. Essigsäure und nach dem Waschen mit Wasser mehrmals mit 5-proc. Natriumbicarbonatlösung bis zum Auftreten einer schwach alkalischen

Reaktion durchgeschüttelt. Durch Ausschütteln mit Wasser wird neutral gewaschen und die ätherische Lösung nach dem Trocknen mit Natriumsulfat i. V. eingedampft. Der gelbe sirupöse Rückstand erstarrt beim Reiben kristallin. Nach Abpressen zwischen gehärtetem Filterpapier erhält man den Ester in weißen Kristallen vom Zersp. 72°. Er wird aus Methanol umkristallisiert. Weiße Nadeln vom Schmp. 76° u. Zers.

$C_{12}H_{12}O_3 \cdot CH_2N_2$ (246)	Ber.	C 63,41	H 5,69	N 11,38	OCH_3 25,20
	Gef.	» 63,79	» 5,69	» 11,51	» 24,99

Phenanthrochinon-2,1-diazid (1) (IX)

Das Phenanthrochinon-2,1-diazid(1) läßt sich je nach den angewandten Versuchsbedingungen bei der Diazotierung in 2 Formen isolieren. Sie unterscheiden sich in ihrer Farbe und Kristallform. In der folgenden Beschreibung werden die Versuchsbedingungen angegeben, unter denen die eine oder die andere Form erhältlich ist.

a) 10 g 1-Amino-2-oxy-phenanthren-hydrochlorid[7]) werden in 220 ccm Glykolmonomethyläther gelöst, 20 ccm etwa 32-proc. Salzsäure und 40 ccm Wasser zugesetzt und bei 50° 8 ccm 40-proc. Natriumnitritlösung zugegeben. Sofort nach Zugabe des Nitrits wird die Lösung im Eis-Kochsalzbad abgekühlt. Dabei kristallisieren rote, vierseitige, bipyramidenförmig ausgebildete Kristalle aus. Ausbeute 7,5 g. Schmp. 151° (u. Zers.)

$C_{14}H_8ON_2$ (220) Ber. N 12,72 Gef. N 12,77

b) 20 g Aminhydrochlorid werden in 500 ccm Glykolmonomethyläther, 70 ccm etwa 32-proc. Salzsäure und 70 ccm Wasser gelöst und 11,6 ccm Amylnitrit langsam zugetropft. Die Temperatur soll nicht über 25° ansteigen. Die Zugabe ist nach etwa 3 Min. beendet. Vorübergehend tritt klare Lösung ein, bei sofortiger Kühlung mit Eis-Kältemischung kristallisiert das o-Chinondiazid in gelbgrünen Stäbchen aus. Ausbeute nach Waschen mit etwas Äther 14,6 g.

Zur Umkristallisation des gegen Wärme recht empfindlichen o-Chinondiazids werden 5 g der Substanz in 50 ccm auf 70° vorgewärmtem Glykolmonomethyläther unter Zusatz von einigen Tropfen etwa 32-proc. Salzsäure schnell gelöst, die Lösung über Kohle abgesaugt und bei 60° bis zur beginnenden Trübung 18-proc. Salzsäure (etwa 25—30 ccm) zugefügt. Sodann wird die Lösung möglichst schnell abgekühlt, wobei sich das Chinondiazid in gelbgrünen Kristallen abscheidet. Es schmilzt bei 150—151° u. Z.

$C_{14}H_8ON_2$ (220) Ber. N 12,72 Gef. N 12,73

Benz-6,7-inden-3-carbonsäure (X)

4 g Phenanthrochinondiazid (IX) werden in 950 ccm Dioxan und 60 ccm 50-proc. Essigsäure gelöst und unter gutem Rühren und Eiskühlung (10—18°) mit einer in die Lösung eingeführten Quecksilber-Hochdrucktauchlampe etwa 2 Stunden belichtet. Die Lösung wird mit Kohle filtriert und bei 40° auf 50 ccm eingeengt, wobei der größte Teil der entstandenen Carbonsäure ausfällt. Der grobkristalline braune Niederschlag wird abgesaugt und mehrmals aus Eisessig unter Zusatz von etwas Kohle umkristallisiert. Blaß ockerfarbene, kurze Prismen vom Schmp. 249—250° u. Z. Ausbeute 0,7 g.

$C_{14}H_{10}O_2$ (210)	Ber.	C 80,00	H 4,76
	Gef.	» 79,98	» 4,88

Methylester. Eine Lösung von 400 mg der Säure X in 120 ccm getrocknetem Essigester wird mit 30 ccm einer über Ätzkali getrockneten, ätherischen Diazomethanlösung (aus 2 g Nitrosomethylharnstoff) zusammengegeben und

1 Stunde unter Feuchtigkeitsabschluß stehen gelassen. Dann schüttelt man die Lösung im Scheidetrichter mit 15-proc. Essigsäure durch, wäscht mit 5-proc. Sodalösung neutral und dampft die mit Na_2SO_4 getrocknete Lösung i. V. bei 20—25° ein. Der Rückstand läßt sich aus Gasolin unter Zusatz von etwas Kohle umkristallisieren, wobei beim langsamen Auskristallisieren lange, verfilzte, weiße Kristallnadeln vom Schmp. 139° anfallen.

$C_{15}H_{12}O_2$ (224)	Ber.	C 80,35	H 5,35	OCH_3 13,80
	Gef.	» 80,31	» 5,25	» 13,01

Benz-(6,7)-inden (XI)

140 mg der Säure X werden in 0,4 ccm Dimethylformamid suspendiert und über kleiner Flamme vorsichtig erhitzt. Dabei tritt schon vor Erreichen des Siedepunktes des Lösungsmittels starke CO_2-Abspaltung auf. Gleichzeitig erfolgt eine geringe Aufhellung der dunkelbraunen Lösung. Nach 10-minütigem Erhitzen bis zum schwachen Sieden des Lösungsmittels ist die CO_2-Entwicklung beendet. Man fügt etwa 5 ccm Wasser hinzu, wobei das Benzinden als hellbraunes Öl ausfällt. Durch Ausschütteln mit etwa 4 ccm Äther löst man dieses, fügt 10-proc. $NaHCO_3$-Lösung bis zur alkalischen Reaktion hinzu und dampft die ätherische Lösung fast bis zur Trocken ein. Das Decarboxylierungsprodukt hinterbleibt als strahlig-kristalline Masse in Form von zu Bündeln vereinigten prismatischen Nadeln. Zur Reinigung wird das Rohprodukt nochmals in Äther gelöst und durch langsames Verdunstenlassen des Lösungsmittels zur Kristallisation gebracht. Schmp. 42°. In allen organischen Lösungsmitteln, einschließlich Petroläther, ist der Kohlenwasserstoff sehr leicht löslich.

$C_{13}H_{10}$ (166)	Ber.	C 93,98	H 6,02
	Gef.	» 93,94	» 5,91

Eine Probe wurde aus einem Mikrosäbelkölbchen i. V. destilliert, wobei das Benzinden unzersetzt als farbloses Öl übergeht und zu einer weißen, kristallinen Masse vom Schmp. 42° erstarrt.

4-Oxychrysen

Ein Gemisch von 15 g α-Naphthylessigsäure, 15 g 2-Nitro-5-methoxybenzaldehyd, 45 ccm Essigsäureanhydrid (destilliert über Natriumacetat) und 9,5 ccm Triäthylamin[14]) (über KOH getrocknet) wird im Stickstoffstrom am Ölbad bei 100° 12 Stunden lang erhitzt. Bei der Isolierung des Kondensationsproduktes und seiner Weiterverarbeitung wurde nach der Literaturvorschrift verfahren. Das 4-Oxychrysen wurde aus der tief rotviolett gefärbten Verseifungslösung durch völliges Verdampfen des Lösungsmittels isoliert. Das als Rückstand verbliebene 4-Oxychrysen erwies sich für die Weiterverarbeitung als genügend rein.

3-Phenylazo-4-oxy-chrysen

0,6 g 4-Oxychrysen werden in 200 ccm Äthanol und 20 ccm 10-proc. Natronlauge gelöst und die Lösung bei +2° unter Rühren mit 1,5 ccm Benzoldiazoniumchlorid versetzt (aus 1 ccm Anilin). Die Farbstoffbildung ist beendigt, wenn bei einer entnommenen Probe mit „Echtblausalz BB" keine, dagegen beim Ansäuern der Probe im farbstoffreien Auslauf auf Filtrierpapier mit 2-Naphthol-3,6-disulfosäure Kupplung auftritt. Die tiefrote Farbstofflösung wird mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt. Dabei fällt der Farbstoff als rotes, feinkristallines Pulver aus. Zur Reinigung wird er aus Eisessig oder Dioxan umkristallisiert. Rotbraun-schillernde, sechsseitige Täfelchen. Schmp. 248—249°.

$C_{24}H_{16}ON_2$ (348)	Ber.	C 82,76	H 4,60	N 8,04
	Gef.	» 82,21	» 4,74	» 7,93

[14]) Die verbesserte Vorschrift verdanke ich einer Privatmitteilung von Herrn Prof. Cook.

3-Amino-4-oxychrysen

Eine Suspension von 3 g Raney-Nickel in 100 ccm Dioxan wird in der Schüttelente mit Wasserstoff gesättigt. Dann wird die heiße Lösung von 1 g 3-Benzolazo-4-oxychrysen in 100 ccm Dioxan hinzugegeben. Um ein Auskristallisieren des Farbstoffes zu verhindern, wird die Lösung während des Schüttelns bei etwa 40° gehalten. Die Wasserstoffaufnahme betrug 140 ccm, gegenüber einem theoretischen Wert von 130 ccm. Die warme Lösung wird vom Nickel abgesaugt, mit 10 ccm 10-proc. Essigsäure angesäuert und i. V. auf etwa 4 ccm eingeengt. Die Oxyaminoverbindung hinterbleibt als bräunlichgelbe feinkristalline Masse. Sie wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zur Reinigung wird das Amin in etwa 5 ccm Dimethylformamid heiß gelöst und mit wenig Kohle abgesaugt. Die heiße Lösung wird mit Äthanol bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Erkalten kristallisiert das Amin in fast farblosen, sechsseitigen Plättchen aus. Beim Erhitzen im Röhrchen beginnt es sich ab 350° dunkel zu färben und schmilzt nicht unter 300°. Bei der Schmelzpunktsprobe im Metallblock tritt bis 400° kein Schmelzen ein.

$C_{18}H_{13}ON$ (259)	Ber.	C 83,39	H 5,02	N 5,41
	Gef.	» 82,77	» 5,24	» 5,38

Chrysenchinon-4,3-diazid (3) (XII)

400 mg 3-Amino-4-oxychrysen werden in 7,5 ccm Dimethylformamid unter Erwärmen auf 50—60° gelöst und die Lösung mit etwas Kohle abgesaugt. Nach Abkühlen der hellbraun gefärbten Lösung auf 0—5° werden 1,25 ccm etwa 32-proc. Salzsäure hinzugefügt. Dabei tritt eine kristalline Ausfällung auf. Ohne Rücksicht hierauf werden nun unter gutem Umrühren etwa 1 ccm 2n-Natriumnitritlösung mit 2 ccm Wasser langsam hinzugefügt. Es tritt zunächst eine vorübergehende Braunfärbung der Suspension auf, die nach weiterer Zugabe von Natriumnitrit verschwindet. Das Chinondiazid fällt als lehmgelber, feinkristalliner Niederschlag aus. Nach halbstündigem Stehen wird es abgesaugt und der Rückstand mit Wasser säurefrei gewaschen, dabei tritt merkliche Aufhellung ein. Ausbeute etwa 0,37 g. Das Chinondiazid ist unlöslich in Wasser und Äther, wenig löslich in Methanol und Äthanol, etwas löslich in Eisessig, Dioxan und Dimethylformamid. Es kuppelt mit Phloroglucin über Ammoniak langsam mit weinroter Farbe. Zur Reinigung wird es unter Kohlezusatz aus siedendem Dimethylformamid umkristallisiert, wobei schnelles Arbeiten und rasches Abkühlen der heißen Lösung erforderlich ist. Zu Büscheln vereinigte goldgelbe Nadeln; die Substanz beginnt sich bei etwa 150° dunkler zu färben und verkohlt beim weiteren Erhitzen langsam.

$C_{18}H_{10}ON_2$ (270)	Ber.	C 80,00	H 3,70	N 10,37
	Gef.	» 80,06	» 4,13	» 10,03

Naphth-6,7-inden-3-carbonsäure (XIII)

0,5 g Chrysenchinon-4,3-diazid(3), (XII), (Rohprodukt) werden in 600 ccm Essigsäure (85-proc.) gelöst und nach dem Absaugen der tief gelb gefärbten Lösung mit etwas Kohle bei Sonnenlicht ausbelichtet (bis zum Verschwinden der Kupplung mit Phloroglucin). Die Ausbelichtungsdauer beträgt etwa $1^1/_2$ Stunden. Die etwas blaß rotviolett gefärbte Lösung wird nun i. V. bei 40—50° auf 3—4 ccm eingeengt. Während des Einengens fällt die Carbonsäure aus. Die Abscheidung vervollständigt sich nach dem Abkühlen. Das Rohprodukt ist bereits ziemlich rein. Ausbeute 0,32 g.

0,25 g des schmutzigbraun gefärbten Kristallisates werden mit etwa 25 ccm siedendem Eisessig versetzt und bis zur Lösung des Bodensatzes gekocht. Die schwach braun gefärbte Lösung wird mit etwas Aktivkohle versetzt und filtriert. Aus dem Filtrat kristallisiert die Säure sofort in schweren, sich bald zu Boden

setzenden, zu Bündeln vereinigten, rechtwinkeligen Prismen aus. Für die Analyse wurde eine Probe nochmals durch Lösen in viel Äthanol, Absaugen mit etwas Kohle und Einengen bis zur beginnenden Kristallisation gereinigt und das Präparat über Ätzkali zunächst bei 70, dann bei 80° bis zur Konstanz getrocknet. Bei langsamem Erhitzen wurde ein Zersp. von etwa 230° gefunden; bei schnellerem Erhitzen ein solcher von 250—270°.

$C_{18}H_{12}O_2$ (260) Ber. C 83,08 H 4,62
Gef. » 83,02 » 4,62

Cyclopentadieno-phenanthren (XIV)

220 mg Carbonsäure (XIII) werden mit 0,8 ccm Dimethylformamid bis zum Sieden des Lösungsmittels erhitzt. Unter starker CO_2-Entwicklung löst sich die Säure auf, wobei eine geringe Aufhellung eintritt. Unter schwachem Erwärmen wird die Lösung bis zum Aufhören der CO_2-Entwicklung weiter erhitzt. Dauer etwa 5 Min. Nach Zusatz geringer Mengen Aktivkohle und Filtration kristallisiert das Decarboxylierungsprodukt aus. Aus dem Filtrat kann durch Fällen mit Wasser eine weitere Menge gewonnen werden. Von dem Kristallisat wird abgesaugt und das schon fast weiße Produkt aus etwa 8 ccm Äthanol umkristallisiert. Für die Analyse wurde eine Probe nochmals aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert und bei 75° über P_2O_5 getrocknet.

Das Cyclopentadieno-phenanthren kristallisiert in langen, farblosen, verfilzten Nadeln. Es schmilzt bei 164—165°. In der geringen Löslichkeit in Äthanol zeigt der neue Kohlenwasserstoff Ähnlichkeit mit dem Chrysen. Beim Betüpfeln mit konz. Schwefelsäure färbt er sich blau.

$C_{17}H_{12}$ (216) Ber. C 94,44 H 5,56
Gef. » 94,64 » 5,65

2-Phenyl-4-amino-5-oxy-1,2,3-benztriazol

11 g 4-Nitroso-5-oxy-2-phenyl-benztriazol(1,2,3)[11]) werden in 800 ccm Äthylalkohol unter Zusatz von etwa 15 g Raney-Nickel in 20 ccm Äthylalkohol suspendiert und bei einem Druck von 60 at unter allmählicher Steigerung der Temperatur auf 70° reduziert. Zu der Lösung werden 8 ccm etwa 32-proc. Salzsäure gegeben und heiß über Kohle filtriert. Nach dem Eindampfen der Flüssigkeit hinterbleibt das Aminhydrochlorid als gelblich brauner Rückstand. Zur Reinigung wurde es in etwa 300 ccm Wasser unter Zusatz von 20 ccm etwa 32-proc. Salzsäure und 50 ccm Äthanol heiß gelöst, die Lösung über Kohle abgesaugt und i. V. auf etwa die Hälfte eingeengt. Das reine Hydrochlorid scheidet sich in creme. farbenen Kristallen ab. Ausbeute 5,7 g. Es schmilzt unscharf bei 257—260°.

$C_{12}H_{10}ON_4Cl$ (261,5) Ber. N 21.39 Cl 13,57
Gef. » 21,02 » 13,64

2-Phenyl-benzochinon-5,4-diazid-(4)-triazol (1,2,3) (XV)

19,65 g Aminhydrochlorid werden in 450 ccm Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 45 ccm 30-proc. Salzsäure die Lösung mit Kohle abgesaugt. Unter Eiskühlung und gutem Rühren läßt man 45 ccm 2n-Natriumnitritlösung zutropfen. Die Diazoverbindung scheidet sich während der Diazotierung in dunkelbraunen, großen Kristallen ab. Sie wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 16 g. Nach dem Umkristallisieren aus Dioxan bildet das Chinondiazid lange, goldgelbe Nadeln vom Schmp. 200—201° u. Z. Es ist in Wasser unlöslich. Der Azofarbstoff mit Phlorogluein zeigt die für o-Chinondiazide charakteristische Verlackungsreaktion mit Metallsalzen.

$C_{12}H_7ON_5$ (237) Ber. N 29.54
Gef. » 29,44

2-Phenyl-cyclopentadieno-triazol-(1,2,3)-4-carbonsäure (XVI)

5 g Chinondiazid (XV) werden in 3500 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser gelöst und im Licht einer Quecksilberhochdrucklampe ausbelichtet. Eine Farbänderung der gelbbraunen Lösung tritt nicht auf. Die Belichtungsdauer beträgt etwa 7 Stunden. Zur Isolierung des Umwandlungsproduktes wird die Lösung mit Kohle abgesaugt, i. V. fast zur Trockne eingeengt, von dem gut kristallisierten Rückstand abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Ausbeute 2 g. Zur Analyse wurde die Carbonsäure aus Eisessig unter Kohlezusatz umkristallisiert. Tafelförmige, rechtwinklige Kristalle vom Schmp. 225° u. Z. Sie kuppelt mit „Blausalz" schmutzig braungelb.

$C_{12}H_9O_2N_3$ (277)	Ber.	C 63,44	H 3,97	N 18,50
	Gef.	» 63,07	» 4,29	» 18,45

Methylester. 200 mg Carbonsäure (XVI) werden in 100 ccm Essigester unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von etwa 5 ccm einer ätherischen Diazomethanlösung (aus 5,5 g Nitrosomethylharnstoff) blieb die Lösung 10 Min. stehen. Überschüssiges Diazomethan wird durch Ausschütteln mit verd. Essigsäure zerstört. Nach der üblichen Aufarbeitung wird der Ester als gelber Sirup erhalten, der nach kurzem Reiben bald vollständig durchkristallisiert. Der Ester wird aus wenig Methanol unter Zusatz von Kohle umkristallisiert. Schwach gelblich gefärbte, zu Rosetten vereinigte, spießige Nadeln vom Schmp. 119—120°.

$C_{13}H_{11}O_2N_3$ (241)	Ber.	N 17,45	OCH_3 12,83	
	Gef.	» 17,42	» 11,79	

2-Phenyl-cyclopentadieno-triazol (1,2,3) (XVII)

a) 200 mg (XVI) werden in einem Reagenzglas zuerst von oben her mit kleiner Flamme erhitzt, bis unter Schmelzen CO_2-Entwicklung eintritt. Dann läßt man die Decarboxylierung etwa 3—5 cm über der Flamme (kein direktes Erhitzen mehr) zu Ende gehen. Rasches Arbeiten ist erforderlich. Man läßt die dunkelbraungelbe Schmelze auf etwa 50° abkühlen und extrahiert sie 2 mal mit heißem Methanol, wobei das Decarboxylierungsprodukt in Lösung geht. Die methanolische Lösung wird mit Kohle filtriert und auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand, ein gelbes Öl, das beim Reiben kristallin erstarrt, wird zwecks Abtrennung geringerer Mengen an Ausgangsmaterial mit wenig warmer Sodalösung bis zur alkalischen Reaktion versetzt. Die violett gefärbte Suspension wird 3 mal mit Äther geschüttelt und die ätherische Lösung vollständig eingedampft. Das zurückbleibende Öl, das beim Erkalten zu einer strahlig kristallinen Masse erstarrt, nimmt man mit ziemlich viel warmem Methanol auf, filtriert mit etwas Kohle vom Ungelösten ab, engt die Lösung stark ein und fällt durch tropfenweise Zugabe von Wasser. Der anfangs ölige Niederschlag wird beim Verreiben bald kristallin. Er wird abgesaugt und aus wenig Methanol umkristallisiert; farblose, spießige Nadeln vom Schmp. 71°.

b) 1,2 g Carbonsäure (XVI) werden in 10 ccm Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird langsam angewärmt. Bei 90° geht eine stürmische Entwicklung von CO_2 vor sich, die nach etwa 1 Min. beendigt ist. Man steigert die Temperatur kurz auf 130° und verdünnt die gelbbraune Lösung mit 25 ccm Eiswasser. Das Decarboxylierungsprodukt kristallisiert in Form von langen Nadeln in nahezu quantitativer Ausbeute aus. Es schmilzt bei 70—71° und ist praktisch rein. Ausbeute 0,8 g.

$C_{11}H_9N_3$ (183)	Ber.	C 72,13	H 4,92	N 22,95
	Gef.	» 71,94	» 4,99	» 22,87

5-Oxy-1-methyl-benztriazol(1,2,3)

Die Verbindung wurde analog dem 6-Oxy-1-methyl-benztriazol(1,2,3)[15]) dargestellt.

In die siedende Lösung von 100 ccm 2n-Natronlauge und 400 ccm Wasser werden 18,5 g 5-Amino-1-methyl-benztriazol(1,2,3)[16]) und 7 g Natriumnitrit eingetragen. Nach Absaugen von einer geringen Menge eines unlöslichen Rückstandes wird diese Lösung, um ein Auskristallisieren des Amins zu verhindern, möglichst heiß in eine auf unter 0° vorgekühlte Mischung von 250 ccm 2n-Schwefelsäure und 250 ccm konz. Schwefelsäure eingetropft. Die Temperatur wird dabei unter +15° gehalten. Nach Zugabe von weiteren 350 ccm konz. Schwefelsäure und einiger Spatelspitzen Glaspulver wird diese Lösung 5 Stunden lang auf 115—120° erhitzt. Danach zeigte sie keine Kupplung mehr mit 2-Naphthol-3,6-disulfosäure. Nach Kühlung mit einer Kältemischung wird die Lösung zunächst mit konz. Natronlauge, gegen Ende mit konz. Ammoniak abgestumpft bis zum Verschwinden der Reaktion auf Kongopapier. Man läßt die Lösung vollkommen erkalten, wobei sich die Oxyverbindung in kristallinem Zustand abscheidet. Sie wird aus Wasser umkristallisiert. Farblose Würfel und Prismen vom Schmp. 192—193°. Ausbeute 13,1 g.

$C_7H_7ON_3$ (149) Ber. N 28,19 Gef. N 27,81

4-Nitroso-5-oxy-1-methyl-benztriazol(1,2,3)

12 g 5-Oxy-1-methyl-benztriazol(1,2,3) werden in 200 ccm Wasser und 24 ccm konz. Salzsäure gelöst und unter Kühlung und gutem Rühren langsam 44 ccm einer 2n-Natriumnitritlösung zugetropft. Die Nitrosoverbindung fällt als gelber Niederschlag aus. Sie wird nach Stehen über Nacht im Eisschrank abgesaugt, mit Wasser säurefrei gewaschen und getrocknet. Ausbeute 12 g. Zur Analyse wurde die Nitrosoverbindung aus Eisessig umkristallisiert; rechtwinklige Täfelchen. Bei der Schmelzpunktsprobe färbt sich die Verbindung etwa ab 180° dunkel und zersetzt sich gegen 227°.

$C_7H_6O_2N_4$ (178) Ber. N 31,46 Gef. N 31,53

4-Amino-5-oxy-1-methyl-benztriazol(1,2,3)

18 g Oxynitrosoverbindung werden in 1800 ccm Äthanol gelöst und im Hochdruckautoklaven mit einer Aufschlämmung von 40 g Raney-Nickel in 30 ccm Äthanol versetzt. Bei einem anfänglichen Wasserstoffdruck von 80 at wird die Temperatur langsam bis 50° gesteigert. Nach der Filtration von dem Katalysator wird die Reduktionslösung mit etwas Kohle abgesaugt, mit 40 ccm etwa 30-proc. Salzsäure versetzt und i. V. fast bis zur Trockene eingedampft. Das Hydrochlorid kristallisiert aus. Ausbeute 16 g. Zur Analyse wurde aus Äthanol unter Zusatz von 10% Wasser und 2% 30-proc. Salzsäure und Aktivkohle umkristallisiert. Farblose, kurze prismatische Nadeln, die nach dem Absaugen mit etwas Äther nachgewaschen werden.

Nach 5-tägigem Aufbewahren im evakuierten, mit P_2O_5 beschickten Exsikkator oder bei kurzem Trocknen auf dem Wasserbad nimmt die anfangs farblose Substanz eine leuchtend gelbe Farbe an. In letzterem Fall tritt teilweise Hydrolyse ein. Die Farbänderung dürfte auf einen Verlust an Kristallwasser zurückzuführen sein. Im Röhrchen bei 188° Dunkelfärbung, bis 210° langsame Verkohlung.

$C_7H_9ON_4Cl$ (200,5) Ber. N 27,93 Cl 17,76
Gef. » 28,66, 27,08 » 17,22

[15]) K. Fries, Güterbock u. Kühn, Liebigs Ann. Chem. **511**, 227 (1934).
[16]) J. Pinnow u. E. Koch, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 2852 (1897).

Nach 24-stündigem Erhitzen in der Trockenpistole über KOH und P_2O_5 auf 125° hatte sich das Hydrochlorid nahezu quantitativ in die grauweiß gefärbte freie Base umgewandelt. Sie schmilzt bei 234—236° unter Braunfärbung.

$C_7H_8ON_4$ (164) Ber. N 34,15 Gef. N 33,38

1-Methyl-benzochinon-5,4-diazid-(4)-triazol (1,2,3) (XVIII)

8,3 g des Hydrochlorids werden in 75 ccm Wasser und 12,5 ccm konz. Salzsäure suspendiert und unter Rühren und Eiskühlung langsam mit 41 ccm 2n-Natriumnitritlösung versetzt. Das Amin geht mit tief braungelber Farbe in Lösung. Nach $^1/_2$-stündigem Stehen wird die kongosaure Lösung vorsichtig mit fester Soda abgestumpft bis zur eben noch schwach kongosauren Reaktion. Das Chinondiazid kristallisiert in tief gelb gefärbten Kristallen aus. Die Mutterlauge wird i. V. bis auf etwa 10 ccm eingeengt, wobei der restliche Anteil des Chinondiazids neben Kochsalz ausfällt. Die vereinigten Fällungen werden aus Wasser oder Äthanol umkristallisiert. Lange gelbe Nadeln vom Schmp. 170—171° u. Z.

$C_7H_3ON_5$ (175) Ber. N 40,00 Gef. N 39,96

Lichtreaktionsprodukt in Essigsäure (XIX)

1 g der Diazoverbindung (XVIII) wird in 300 ccm Eisessig und 15 ccm Wasser gelöst und unter einer Bogenlampe ausbelichtet. Nach etwa 6 Stunden ist die Ausbelichtung beendet. Die Lösung wird mit etwas Kohle abgesaugt und i. V. fast bis zur Trockne eingeengt, wobei das Reaktionsprodukt auskristallisiert. Die Ausbeute beträgt 550 mg. Das Ausbelichtungsprodukt ist glatt bicarbonatlöslich und in alkalischer Lösung oxydabel. Es kuppelt mit „Echtblausalz BB" tief rot. Zur Reinigung wird es aus Äthanol, Wasser oder Eisessig umkristallisiert. Farblose Platten vom Schmp. 220—221°.

Versuche, die Verbindung zu decarboxylieren unter Temperatursteigerung bis 290°, sowie sie mit ätherischer Diazomethanlösung zu verätherm oder zu verestern, verliefen negativ.

$C_9H_9O_3N_3$ (207)	Ber.	C 52,17	H 4,35	N 20,29	O 23,19	$COCH_3$ 20,77
	Gef.	» 52,09	» 4,36	» 20,42	» 23,83	» 19,94

Verseifung von Verbindung XIX zu XX

500 mg der Verbindung XIX werden in 7 ccm 16-proc. Salzsäure unter Erwärmen gelöst und die Lösung 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert das Hydrochlorid des Verseifungsproduktes in prächtigen, farblosen prismatischen Nadeln aus. Sie werden abgesaugt und sofort i. V. über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute 300 mg. Das Hydrochlorid zeigt starke Neigung zur Hydrolyse. Beim Verreiben mit Wasser verwandelt es sich in eine weiße, käsige Masse, wobei die Salzsäure abgespalten wird und die freie Carbonsäure entsteht. Man gewinnt diese, indem man das Hydrochlorid mit viel Wasser aufkocht. Aus dem Filtrat kristallisiert sie in langen, farblosen, sternförmig vereinten, prismatischen Nadeln vom Schmp. 283—284° u. Z.

In Natriumbicarbonat löst sich die Säure zunächst mit gelbbrauner Farbe, die allmählich nach Blaugrau und schließlich nach Blauviolett umschlägt. Mit wäßrigem Ammoniak löst sie sich mit tief blauer Farbe. Beim Ansäuern werden die alkalischen Lösungen farblos.

Die Verbindung kuppelt mit „Echtblausalz BB" kräftig rotviolett. Mit $FeSO_4$-Lösung gibt sie eine Blaufärbung.

$C_7H_7O_2N_3$ (165)	Ber.	C 50,91	H 4,24	N 25,45
	Gef.	» 51,22	» 4,13	» 25,79

Zu der Verbindung XX gelangt man auf direktem Wege beim Belichten von XVIII unter Ausschluß von Essigsäure.

0,6 g von XVIII werden in 250 ccm Wasser gelöst und die Lösung 4 Stunden dem Sonnenlicht ausgesetzt. Nach dieser Zeit ist keine Diazoverbindung mehr nachweisbar. Die Lösung wird von braunen Flocken filtriert und dann i. V. auf 1—2 ccm eingeengt. Das Produkt kristallisiert aus. Ausbeute 0,45 g. Es wird aus viel Wasser mit etwas Kohle umkristallisiert; lange, farblose, prismatische Nadeln. In seinen Eigenschaften erweist es sich als vollkommen identisch mit der Carbonsäue des vorhergehenden Versuches.

Die Verbindung erwies sich in ihren Eigenschaften als wesentlich verschieden von dem 1-Methyl-6,7-dioxy-benztriazol.

Das 1-Methyl-6,7-dioxy-benztriazol wurde von Herrn Dr. Glos auf folgendem Wege erhalten:

Die Umsetzung des 6-Brom-5-nitro-veratrols[17]) mit Mono-methylamin führte zum 6-Methylamino-5-nitro-veratrol, das sich katalytisch zum 6-Methylamino-5-amino-veratrol hydrieren ließ. Durch Diazotierung wurde das 1-Methyl-6,7-dimethoxy-benztriazol erhalten, das durch Kochen mit 48-proc. HBr das Bromhydrat des 1-Methyl-6,7-dioxybenztriazols ergab. Schmp. 210°.

$C_7H_7O_2N_3 \cdot HBr$ (246,08) Ber. N 17,08 OCH_3 0,00
Gef. » 17,04 » 0,04

1-Phenyl-4-(azobenzol-p-sulfonsäure)-5-oxy-benzimidazol (1,2,3)

6,3 g 1-Phenyl-5-oxy-benzimidazol (1,2,3[18]) werden in 120 ccm n-Natronlauge und 6 ccm Pyridin gelöst und unter Eiskühlung und gutem Rühren langsam etwa die berechnete Menge Diazosulfanilsäure zugegeben (positive Kupplungsreaktion mit 2-Naphthol-3,6-disulfosäure). Nach $^1/_2$-stündigem Nachrühren säuert man die Lösung mit 16-proc. Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion an, saugt den ausgefallenen ockergelben Farbstoff ab und wäscht den Rückstand mit etwas Wasser nach. Ausbeute etwa 6 g. Der Farbstoff schmilzt nicht beim Erhitzen bis 280°.

1-Phenyl-4-amino-5-oxy-benzimidazol (1,2,3)

6 g Farbstoff werden in 300 ccm n-Natronlauge gelöst und unter Rühren bei 80° mit etwa 12 g Natriumdithionit bis zur bleibenden Blaufärbung bei einer Tüpfelprobe auf Indanthrengelb-Papier versetzt. Nach Absaugen der heißen Lösung mit Kohle kühlt man unter Rühren ab und fügt 80 ccm Äther hinzu. Dann wird die Lösung durch langsames Zutropfen von 50-proc. Essigsäure neutralisiert, wobei die Aminooxyverbindung in Form von weißen Kristallen anfällt. Sie wird nach 30 Min. Rühren abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 5,2 g.

Zur Analyse wurde die Verbindung 2 mal aus Äthanol umkristallisiert; dicke, farblose, schräg abgeschnittene Prismen vom Schmp. 211—212° u. Z.

$C_{13}H_{11}ON_3$ (225) Ber. N 18,67 Gef. N 18,48

1-Phenyl-benzochinon-4,5-diazid-(4)-imidazol (1,2,3) (XXI)

2,9 g der Oxyaminoverbindung werden in 14 ccm etwa 30-proc. Salzsäure unter Zusatz von 67 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit Kohle abgesaugt und unter Rühren und Eiskühlung langsam mit etwa 7 ccm 2n-Natriumnitritlösung

[17]) Jones u. Robinson, J. Amer. chem. Soc. **111**, 917 (1917).
[18]) K. Fries, E. Modrow, V. Raeke u. K. Weber, Liebigs Ann. Chem. **454**, 207 (1927).

versetzt. Das o-Chinondiazid kristallisiert nach dem Abstumpfen der Säure durch Zugabe von festem Natriumacetat in schönen, gelben Nädelchen aus, die nach 15 Min. abgesaugt und mit wenig Eiswasser gewaschen werden. Ausbeute 2,25 g.

Zur weiteren Reinigung wurde das o-Chinondiazid aus 90-proc. Äthanol umkristallisiert. Lange, verfilzte, prismatische, goldgelbe Nadeln vom Schmp. 162—163° u. Z.

$C_{13}H_8ON_4$ (236) Ber. N 23,72 Gef. N 23,82

Lichtreaktionsprodukt von XXI

400 mg von XXI werden in 250 ccm Eisessig und 30 ccm Wasser gelöst und die Lösung etwa 2 Stunden dem Sonnenlicht ausgesetzt. Nach dem Eindampfen i. V. auf etwa ein Viertel wird die Lösung mit 10-proc. Natronlauge neutralisiert. Das Lichtreaktionsprodukt fällt als braune, kristalline Masse aus; sie wird scharf abgesaugt und sofort ohne Trocknen aus Äthanol unter Kohlezusatz umkristallisiert. Lange, farblose, prismatische Nadeln mit schrägen Endflächen. Schmp. nach nochmaligem Umkristallisieren aus Äthanol und Wasser (1:1) 202—206°.

Eine Probe gab bei trockenem Erhitzen im Stickstoffstrom keine CO_2-Abspaltung.

$C_{15}H_{12}O_3N_2$ (268)	Ber.	C 67,17	H 4,48	N 10,45	$COCH_3$ 16,05
	Gef.	» 66,85	» 4,75	» 10,78	» 15,60

5-Nitro-1,2-diphenyl-benzimidazol (1,2,3) [19])

79,6 g 2-Amino-4-nitro-diphenylamin werden mit 38 g Benzaldehyd angeteigt. Unter Wasserabscheidung tritt Reaktion ein. Nach 10 Min. Stehen wird das Gemisch mit 50 ccm Nitrobenzol versetzt und anschließend 15 Min. am Drahtnetz zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der rotbraunen Lösung werden 50 ccm Äthanol zugegeben und HCl eingeleitet. Das Reaktionsprodukt fällt kristallin aus. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wird der dicke Kristallbrei mit weiteren 50 ccm Äthanol angeschlämmt, abgesaugt und mit wenig Äthanol nachgewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Eisessig. Ausbeute 58 g. Farblose Nadeln vom Schmp. 180—181°.

$C_{19}H_{13}O_2N_3$ (315) Ber. N 13,33 Gef. N 13,09

5-Amino-1,2-diphenyl-benzimidazol (1,2,3)

10 g 1,2-Diphenyl-5-nitrobenzimidazol(1,2,3) werden in 500 ccm Äthanol suspendiert und nach Zugabe von 15 g Nickelkontakt (Hoechster Farbwerke) unter allmählicher Steigerung der Temperatur bis 75° bei einem Wasserstoffdruck von 60 at reduziert. Die vom Nickel abgesaugte, stark bläulich fluoreszierende Lösung wird i. V. eingeengt. Nach Zugabe von Wasser und weiterem Einengen kristallisiert das Amin aus. Schmp. 187—189°. Für die Analyse wurde eine Probe aus verd. Äthanol umkristallisiert. Prismatische Stäbchen; Schmp. 191—192°.

$C_{19}H_{15}N_3$ (285) Ber. N 14,74 Gef. N 14,64

5-Oxy-1,2-diphenyl-benzimidazol (1,2,3)

28,5 g 1,2-Diphenyl-5-amino-benzimidazol werden in 70 ccm Wasser und 200 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 7 g Natriumnitrit in 50 ccm Wasser versetzt. Die Diazolösung wird mit Tonpulver und Tonscherben versetzt und am Drahtnetz so lange mit einer kleinen Flamme erhitzt, bis keine Stickstoffentwicklung und keine Kupplung mit 2-Naphthol-3,6-disulfosäure mehr zu beobachten ist. Dann wird die Lösung in 2,5 l Wasser

[19]) Analog der Darstellung von 1,2-Diphenyl-benzimidazol: D. Jerchel, H. Fischer u. M. Kracht, Liebigs Ann. Chem. **575**, 167 (1952).

gegossen, mit etwas Kohle filtriert und mit etwa 40-proc. Natronlauge neutral gestellt. Bei Mehrzugabe von Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion kristallisiert das Natriumsalz in Form von perlmutterglänzenden Plättchen aus. Die Oxyverbindung fällt als schwach gelb gefärbter Niederschlag aus. Nach dem Absaugen wird der Niederschlag mit Wasser gut gewaschen und das Rohprodukt (21 g) durch Lösen in heißem Äthylalkohol, dem etwas Wasser und Kohle zugesetzt wird, und teilweises Verdampfen des Alkohols aus dem Filtrat umkristallisiert. Sie kristallisiert in weißen Plättchen vom Schmp. 249—250° u. Z.

$C_{19}H_{14}ON_2$ (286) Ber. N 9,79 Gef. N 9,63

Azofarbstoff. 10 g 1,2-Diphenyl-5-oxy-benzimidazol(1,2,3) werden in 300 ccm Äthanol mit 30 ccm Pyridin und 75 ccm n-Natronlauge gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung wird diazotierte Sulfanilsäure (aus 10 g sulfanilsaurem Natrium) in kleinen Portionen eingetragen. Die Kupplung ist beendigt, wenn eine entnommene und angesäuerte Probe mit 2-Naphthol-3,6-disulfosäure Kupplung zeigt. Nach 30 Min. langem Nachrühren wird mit verd. Salzsäure kongosauer gestellt. Der Farbstoff kristallisiert dabei als ockergelbes, kristallines Pulver aus. Das Rohprodukt wird in etwa 200 ccm Wasser suspendiert und mit 8-proc. Natronlauge versetzt, bis eben Lösung eintritt. Aus der alkalischen Lösung wird der Farbstoff durch Zugabe von verd. Salzsäure wieder gefällt. Ausbeute 10,5 g. Zur Reinigung wurde eine Probe aus viel 70-proc. Äthanol umkristallisiert; rhombische Blättchen. Der Farbstoff verkohlt beim Erhitzen auf dem Spatel.

$C_{25}H_{18}O_4N_4S$ (470) Ber. N 11,92 S 6,81
Gef. » 11,31 » 6,19

1,2-Diphenyl-4-amino-5-oxy-benzimidazol(1,2,3)

4,5 g des Azofarbstoffes werden in 70 ccm 2n-Natronlauge gelöst. Bei etwa 60° trägt man allmählich 4,5 g Natriumdithionit ein. Die gelbrot gefärbte Lösung hellt sich auf, während gleichzeitig das Natriumsalz der Aminooxyverbindung in gelblich gefärbten, schillernden Plättchen ausfällt. Man kühlt ab und saugt von dem Kristallisat schnell ab. Das Natriumsalz färbt sich an der Luft rasch dunkel. Beim Verreiben einer Probe mit wenig 30-proc. Salzsäure tritt vorübergehende Lösung ein, nach kurzer Zeit kristallisiert das Hydrochlorid der Aminooxyverbindung aus.

Der Hauptanteil des Rohproduktes wurde mit wenig 50-proc. Essigsäure verrieben, so daß keine Lösung eintritt. Das entstandene gelblichweiße Acetat wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Für die Analyse wurde ein Teil gut getrocknet und in viel heißem Benzol gelöst. Nach Filtration mit etwas Kohle wurde die hellgelb gefärbte Lösung auf etwa ein Drittel eingeengt. Das Acetat der Oxyaminoverbindung kristallisiert in schwach gelblich gefärbten prismatischen Nadeln aus. Schmp. 211—212°.

$C_{21}H_{19}O_3N_3$ (361) Ber. N 11,64 Gef. N 11,91

Beim Trocknen des Acetats über Ätzkali im Vakuumexsikkator bei 110° verliert das Salz die Essigsäure. Die freie Base schmilzt bei 206—209°.

$C_{19}H_{15}ON_3$ (301) Ber. N 13,95 Gef. N 13,50

1,2-Diphenyl-benzimidazol (1,2,3)-chinon-4,5-diazid-(4) (XXII)

Das noch feuchte Natriumsalz des 1,2-Diphenyl-5-oxy-4-aminobenzimidazols(1,2,3) (aus 13,5 g Azofarbstoff) wird in 50 ccm 16-proc. Salzsäure heiß gelöst und mit etwas Kohle abgesaugt. Das Filtrat wird unter Eiskühlung tropfenweise mit

2n-Natriumnitritlösung bis zur positiven Jodkalium-Stärke-Reaktion versetzt. Dabei kristallisiert das Chinondiazid in zum Teil büschelartig zusammengelagerten, hellgelben Stäbchen aus. Es wird umkristallisiert aus heißem Äthanol unter Zusatz von etwas Kohle. Tief gelborange gefärbte, lange, prismatische Nadeln vom Schmp. 157—158° (u. Z.).

$C_{19}H_{12}ON_4$ (312) Ber. N 17,94 Gef. N 18,04

Lichtreaktionsprodukt aus XXII

500 mg Chinondiazid (XXII) werden in 80 ccm Eisessig und 3 ccm Wasser im Licht einer Kohlenbogenlampe während etwa 3 Stunden belichtet. Die hellbraune Lösung wird i. V. bis auf etwa 2 ccm eingeengt. Bei Zusatz von 1—2 ccm Methanol und Verreiben kristallisiert der zunächst braune, sirupöse Rückstand langsam durch. Nach dem Absaugen wäscht man den Rückstand mit Methanol. Ausbeute 250 mg. Aus wenig Äthanol umkristallisiert, bildet die Verbindung farblose Rhomboeder vom Schmp. 222—223°.

$C_{21}H_{16}O_3N_2$ (344) Ber. C 73,26 H 4,65 N 8,14 $COCH_3$ 12,50
Gef. » 73,10 » 4,72 » 8,07 » 11,75

Naphthochinon-1,2-diazid-(2)-5-sulfanilid (XXIII)

13,5 g Naphthochinon-1,2-diazid-(2)-5-sulfochlorid[20]) werden in 100 ccm Benzol gelöst und eine Lösung von 9,3 g Anilin in 20 ccm Benzol hinzugefügt. Nach dem Stehen über Nacht wird von der entstandenen kristallinen Fällung abgesaugt und das Filtrat i. V. unter schwachem Erwärmen am Wasserbad bis fast zur Trockne eingeengt. Mit dem ersten Kristallisat wird der sirupöse Rückstand mit wenig Äthylalkohol verrieben, wobei er sich in ein feinkristallines gelbes Pulver umwandelt. Nach dem Absaugen und Waschen des Rohproduktes mit Wasser erhält man 14,7 g Chinondiazidsulfanilid, das zur weiteren Reinigung aus Benzol oder Äthanol umkristallisiert wird. Lange, goldgelbe Nadeln vom Schmp. 168 bis 169°.

$C_{16}H_{11}O_3N_3S$ (325) Ber. N 12,92 S 9,85
Gef. » 12,83 » 9,84

Inden-7-sulfanilid-3-carbonsäure (XXIV)

2 g von XXIII werden in 200 ccm Dioxan gelöst und 10 ccm Wasser sowie 5 ccm konz. Salzsäure hinzugefügt. Die Lösung wird wie üblich ausbelichtet. Nach dem Einengen auf etwa 1 Drittel ihres ursprünglichen Volumens wird das Lichtreaktionsprodukt durch Zugabe von etwa 1000 ccm Wasser ausgefällt. Aus der zunächst milchig-trüben Lösung kristallisiert es in feinen, verfilzten Nädelchen aus und wird nach Stehen über Nacht abgesaugt. Ausbeute 0,86 g. Reinigung durch Umkristallisieren aus Aceton/Wasser, wobei farblose, prismatische, zu Bündeln vereinigte Nadeln erhalten werden. Die Carbonsäure schmilzt bei 183—184° nach vorherigem Sintern und Gasentwicklung.

$C_{16}H_{13}O_4NS$ (315) Ber. N 4,44 S 10,16
Gef. » 4,41 » 10,17

Methylester. 0,5 g Carbonsäure XXIV werden in 40 ccm Dioxan gelöst und mit 5 ccm einer ätherischen Diazomethanlösung (aus 5 g Nitrosomethylharnstoff) verestert. Der Ester wird aus Essigester/Petroläther umkristallisiert. Prismatische Nadeln; Schmp. 188—189°.

$C_{17}H_{15}O_4NS$ (329) Ber. N 4,26 S 9,73
Gef. » 4,34 » 9,52

[20]) DBP. 865410, erteilt am 23. 10. 1952.

Naphthochinon-1,2-diazid-(2)-4-sulfanilid (XXV)

Es wird nach der für die isomere Verbindung (XXIII) gegebenen Vorschrift dargestellt. Aus Äthanol kristallisiert es in Form von derben, braun-gelben Kristallen, aus Benzol in langen, prismatischen, goldgelben Nadeln mit schräg geschnittenen Endflächen vom Schmp. 162° (u. Z.).

$C_{16}H_{11}O_3N_3S$ (325)	Ber.	N 12,92	S 9,85
	Gef.	» 12,90	» 9,82

Inden-3-carbonsäure-1-sulfanilid (XXVI)

Die Ausbelichtung wird, wie bei der isomeren Verbindung (XXIII) durchgeführt.

Zur Reinigung der isolierten Carbonsäure erweist es sich als notwendig, das Rohprodukt in 10-proc. Sodalösung aufzunehmen, wobei ein geringer, brauner, schmieriger Rückstand ungelöst verbleibt. Nach Absaugen der Lösung unter Zusatz von Kohle wird die Carbonsäure durch Zugabe von Salzsäure als cremefarbener Niederschlag zur Abscheidung gebracht. Das getrocknete Rohprodukt wurde durch Lösen in heißem Essigester (mit etwas Kohlezusatz) und langsames Fällen mit Petroläther gereinigt. Blaßgelbe Nädelchen. Schmp. 151—153°.

$C_{16}H_{13}O_4NS$ (315)	Ber.	N 4,44	S 10,16
	Gef.	» 4,45	» 10,19

N,N-Bis-[naphthochinon-1,2-diazid-(2)-5-sulfonyl]-anilid (XXVII)

1,6 g von XXIII werden in 20 ccm Dioxan gelöst und 3,1 ccm 2n-Natronlauge und 8 ccm Wasser zugegeben, wobei die Temperatur nicht über 20° ansteigen darf. Unter gutem Umschütteln wird sodann eine Lösung von 1,6 g Naphthochinon-1,2-diazid-(2)-5-sulfochlorid[20]) in 10 ccm Dioxan hinzugefügt. Nach dem Stehen über Nacht an einem kühlen Ort beginnt das Umsetzungsprodukt in feinen, gelben Nadeln auszukristallisieren. Nach mehrtägigem Stehen ist die Kristallabscheidung beendet. Das abgesaugte Produkt wird mit Wasser gewaschen. Ausbeute 2,5 g. Das Rohprodukt wird aus heißem Eisessig umkristallisiert. Es ist in verd. Natronlauge unlöslich, wodurch es sich von dem Naphthochinonsulfanilid unterscheidet. Es schmilzt bei 145,5—146° u. Z.

$C_{26}H_{15}O_6N_5S_2$ (557)	Ber.	N 12,55	S 11,49
	Gef.	» 12,15	» 11,41

N,N-Bis-(3-carboxy-inden-5-sulfonyl)-anilid (XXVIII)

1 g der Diazoverbindung XXVII wird in 100 ccm Eisessig und 10 ccm Wasser gelöst und an der Sonne unter Eiskühlung ausbelichtet. Belichtungsdauer etwa 2 Stunden. Während der Belichtung kristallisiert die Dicarbonsäure in schönen, farblosen Kristallen aus. Für die Analyse wurde sie aus viel Eisessig umkristallisiert. Kleine, oft zu kugeligen Gebilden verwachsene Nädelchen. Schmp. 249 bis 250° u. Z.

$C_{26}H_{19}O_8NS_2$ (537)	Ber.	C 58,10	H 3,54	N 2,61	S 11,92
	Gef.	» 57,94	» 3,98	» 2,33	» 12,12

1-Amino-2-tetralol-3-sulfanilid

a) *2-Tetralol-O-(p-toluolsulfonyl)-3-sulfosäure.* 53 g 2-Oxy-tetralin-3-sulfosäure[21]) (Natriumsalz) werden in 1800 ccm Wasser unter Zugabe von 15 g Soda gelöst. Sodann werden 80 g p-Toluolsulfochlorid in 130 ccm Dioxan innerhalb von

[21]) G. Schroeter, Liebigs Ann. Chem. **426**, 122 (1922).

2 Stunden bei 70—80° hinzugefügt. Durch zeitweilige Zugabe von 10-proc. Natronlauge wird die Lösung schwach alkalisch gehalten. Nach dem Hinzufügen des 2—3-fachen Volumens einer gesättigten Kochsalzlösung fällt der Toluolsulfonylester als Natriumsalz in schuppenförmigen Kristallen an. Ausbeute 43 g. Für die weitere Umsetzung wurde er aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 128 bis 129° u. Z.

b) *2-Tetralol-O-(p-toluol-sulfonyl)-3-sulfochlorid.* 55 g des Natriumsalzes von a) werden mit 55 g Phosphorpentachlorid verrieben und das Gemisch am Wasserbad im Rundkolben mehrere Stunden weitererhitzt. Das nach Zugabe von 1000 ccm Eisessig ausgefallene Sulfochlorid wird nach dem Absaugen getrocknet und aus Benzol/Gasolin umkristallisiert. Ausbeute 31 g; sechsseitige Tafeln, Schmp. 133—134°.

$C_{17}H_{17}O_5S_2Cl$ (400,5) Ber. S 15,98 Cl 8,86
Gef. » 15,77 » 9,55

c) *2-Tetralol-O-(p-Toluol-sulfonyl)-5-sulfanilid.* 24 g Sulfochlorid werden in 120 ccm Dioxan gelöst, 15 ccm Anilin zugegeben und das Gemisch unter Rückflußkühlung 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Durch Zugabe von etwa 50 ccm Wasser wird das Anilid ausgefällt. Nach Waschen mit 15-proc. Salzsäure und anschließend mit Wasser wird das getrocknete Produkt aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 23 g. Farblose, prismatische Nadeln vom Schmp. 157—158°.

$C_{23}H_{23}O_5NS_2$ (457) Ber. N 3,07 S 14,01
Gef. » 3,01 » 13,56

d) *2-Tetralol-3-sulfanilid.* 22 g des Toluol-sulfonyl-anilids werden mit einem Gemisch von 66 ccm 8-proc. Natronlauge und 44 ccm Äthylalkohol 8 Stunden lang unter Rückflußkühlung zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert das Natriumsalz des Tetralolsulfanilids in prächtigen, sechsseitigen, oft verwachsenen Tafeln aus. Aus der wäßrigen Suspension des zur Hydrolyse neigenden Natriumsalzes wird das Tetralol-sulfanilid durch Zugabe von 18-proc. Salzsäure bis zur schwach kongosauren Reaktion freigesetzt. Bei kurzem Verreiben erstarrt das zunächst klumpig anfallende Produkt kristallin. Es wird abgesaugt, säurefrei gewaschen und aus wenig Äthanol unter Kohlezusatz umkristallisiert; farblose, rhombische, dünne Plättchen. Schmp. 183—185°.

$C_{16}H_{17}O_3NS$ (303) Ber. N 4,62 S 10,56
Gef. » 4,57 » 10,11

e) *1-Benzolazo-2-tetralol-3-sulfanilid.* Zu einer Lösung von 38 g Natriumsalz des Tetralolsulfanilids in 400 ccm 2,5-proc. Natronlauge, 400 ccm Dioxan und 5 ccm Pyridin werden unter Eiskühlung langsam diazotiertes Anilin (aus 17 g Anilinhydrochlorid) zugegeben. Nach etwa $^1/_2$-stündigem Weiterrühren wird der Azofarbstoff durch Ansäuern mit 30-proc. Salzsäure ausgefällt, mit Wasser gewaschen und aus Dioxan, dem etwa 5% Eisessig zugesetzt werden, umkristallisiert. Ausbeute 19 g. Schmp. 237—238° u. Z.

$C_{22}H_{21}O_3N_3S$ (407) Ber. C 64,87 H 5,16 N 10,32 S 7,86
Gef. » 64,67 » 5,34 » 10,82 » 8,06

f) *1-Amino-2-tetralol-3-sulfanilid.* 19 g Farbstoff werden in 160 ccm Äthanol suspendiert und im Autoklaven mit etwa 5 g Nickelkatalysator (Hoechster Farbwerke) bei 60 at und langsamer Temperatursteigerung bis 80° reduziert. Die vom Nickel abgesaugte Lösung wird mit 30-proc. Salzsäure schwach kongosauer gestellt und der Alkohol i. V. restlos verdampft. Der Rückstand wird mit 100 ccm

8-proc. Natronlauge digeriert, wobei die Amino-oxy-verbindung in Lösung geht. Von anhaftendem Anilin wird sie durch Ausschütteln der Lösung mit Äther befreit. Aus der mit Kohle filtrierten alkalischen Lösung wird die Aminoverbindung durch schwaches Ansäuern mit Essigsäure ausgefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 9 g. Schmp. 160°. Wegen der leichten Oxydierbarkeit der Substanz bereitete die Reinigung Schwierigkeiten.

$C_{16}H_{18}O_3N_2S$ (318) Ber. N 8,81 S 10,07
Gef. » 8,50 » 9,42

Tetralinchinon-2,1-diazid-(1)-3-sulfanilid (XXIX)

Zu einer Lösung von 9 g Amino-tetralol-sulfanilid in 60 ccm Eisessig und 6 ccm 30-proc. Salzsäure werden unter Eiskühlung 6 ccm 6n-Natriumnitritlösung gegeben und die gelbbraune Lösung sofort über Kohle abgesaugt. Aus dem Filtrat kristallisiert das Chinon-diazid in Form orangegelb gefärbter Kristalle aus. Ausbeute 7 g. Das Rohprodukt schmilzt bei 125—135° u. Z. Zur Reinigung wird das o-Chinon-diazid aus Äthanol möglichst rasch umkristallisiert; wetzsteinförmige Kristalle, die bei 160—165° u. Z. schmelzen.

$C_{16}H_{15}O_3N_3S$ (329) Ber. N 12,77 S 9,73
Gef. » 12,60 » 9,69

Lichtreaktionsprodukt (XXX)

1 g des Chinondiazids XXIX wird in 400 ccm Eisessig gelöst und an der Sonne innerhalb von etwa $1^1/_2$ Stunden ausbelichtet. Anschließend wird die Lösung über Kohle abgesaugt und i. V. bei 40—50° auf etwa 8 ccm eingeengt. Durch Zugabe der doppelten Menge Wasser wird das Lichtreaktionsprodukt ausgefällt, abgesaugt und mit Wasser säurefrei gewaschen. Die Ausbeute beträgt etwa 800 mg. Die Reinigung erfolgte durch Lösen in heißem Eisessig und Absaugen mit etwas Kohle. Nach Abkühlen wurde vorsichtig mit Wasser gefällt: blaß gelbbraunes, amorphes Pulver. Es schmilzt unscharf bei 185° (u. Z.). In verd. Natriumbicarbonatlösung ist die Verbindung unlöslich.

$C_{16}H_{15}O_3NS$ (301) Ber. N 4,65 S 10,63
Gef. » 4,60 » 10,22

Naphthochinon-2,1-diazid-(1)-3-carbonsäureanilid (XXXI)

12 g 1-Amino-2-,3-oxynaphthocsäureanilid[22], [23]) werden in 540 ccm Äthanol gelöst und die Lösung nach Zugabe von etwas Kohle abgesaugt. Sodann wird eine Auflösung von 4,2 g Kupferacetat in 108 ccm Eisessig hinzugefügt. Dabei tritt eine graugrüne Fällung auf. Nach Zugabe von 42 ccm 2n-Natriumnitritlösung wird das Gemisch am Wasserbad auf etwa 50—60° kurz erhitzt. Beim Erkalten kristallisiert das Chinondiazid aus der grünlich-gelb gefärbten Lösung in verfilzten, goldgelben Nädelchen aus. Zur Reindarstellung wird die Substanz aus Eisessig umkristallisiert. Prismatische Stäbchen vom Schmp. 167—168°.

$C_{17}H_{11}O_2N_3$ (289) Ber. N 14,53 Gef. N 14,44

Inden-3-carbonsäure-2-carbanilid (XXXII)

2,5 g des Naphthochinondiazids XXXI werden in 1000 ccm Eisessig und 50 ccm Wasser gelöst und die Lösung wie üblich bis zum Verschwinden der Kupplungsreaktion belichtet, was nach etwa 11 Stunden der Fall ist. Die rotbraun gefärbte Lösung wird mit Kohle abgesaugt und i. V. bei 40° stark eingeengt. Das

[22]) Battogay, Langjahr u. Rettig, Chim. et Ind. **11**, 455 (1924).
[23]) Vgl. auch Koch u. Milligan, Analytic. Chem. **19**, 312 (1947); C 1947, 1620.

Inden-carbonsäure-carbanilid kristallisiert aus. Es wird abgesaugt und der Rückstand mit wenig Methanol gewaschen. Die Ausbeute an bicarbonatlöslichem Material beträgt 900 mg.

Beim Versuch, das Rohprodukt umzukristallisieren, erfolgte teilweise Decarboxylierung. Das aus dem Eisessig kristallisierte Produkt war nur mehr zu einem Teil in Natriumbicarbonat löslich. Die weitere Reinigung der Carbonsäure mußte durch Umfällen aus 10-proc. Sodalösung mit Salzsäure vorgenommen werden. Schmp. bei etwa 141° u. Z.

$C_{17}H_{13}O_3N$ (279)	Ber.	C 73,12	H 4,66	N 5,02
	Gef.	» 72,64	» 4,98	» 5,20

Inden-2-carbanilid (XXXIII)

100 mg von XXXII werden im N_2-Strom am Ölbad erhitzt. Die Decarboxylierung beginnt bereits bei 130°, wobei noch kein Schmelzen der Substanz zu beobachten ist. Zur Vervollständigung der Decarboxylierung wird die Temperatur innerhalb von 15 Min. auf 190° gesteigert. Das als zäher Sirup verbliebene Produkt läßt sich aus Eisessig umkristallisieren: farblose, unregelmäßige, sechsseitige Täfelchen vom Schmp. 180—181°.

$C_{16}H_{13}ON$ (235)	Ber.	C 81,70	H 5,53	N 5,95
	Gef.	» 82,13	» 5,55	» 5,89

—

(Abgeschlossen am 5. Februar 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN
DER CHEMIE

HERAUSGEGEBEN VON

HEINRICH WIELAND
ADOLF WINDAUS · RICHARD KUHN

BAND 579

MIT 34 FIGUREN IM TEXT

1953

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

579. Band

(Mitteilungen aus dem Institut für organische Chemie der Universität Frankfurt am Main*))

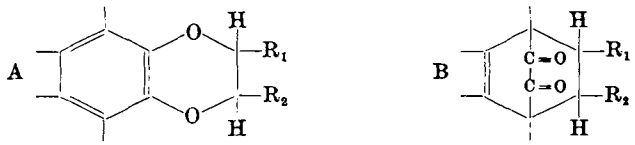
Zur Kenntnis der o-Chinone IV[1])

Die Umsetzung von Tetramethyl-o-benzochinon mit Cyclopentadien

Von *Leopold Horner* und *Walter Spietschka*

(Eingelaufen am 4. Oktober 1952)
(Mit 1 Figur im Text)

Substituierte o-Benzochinone vereinigen sich mit Olefinen im Sinne einer anormalen Dien-Synthese zu Benzodioxan-Derivaten (A) beziehungsweise α-Diketonen (B)[2]).



Hierbei konnte an Hand eines größeren Versuchsmaterials dem substituierten o-Chinon eindeutig die Rolle eines Diens zugeordnet werden.

In Widerspruch zu diesem Befund steht die Auffassung von L. I. Smith und L. R. Hac[3]), die sich in einer ausführlichen Untersuchung mit der Umsetzung von Tetramethyl-o-benzochinon mit

*) Dem „Fonds zur Förderung der Chemie" danken wir für die Bewilligung einer Sachbeihilfe.

Den Farbwerken Hoechst, insbesondere Herrn Professor Dr. G. Ehrhart, sagen wir für die verständnisvolle Unterstützung unseren ergebenen Dank.

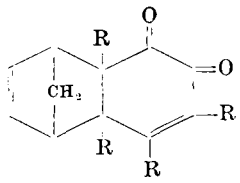
Auch Frl. L. L. Siegle, Frl. M. Kalbitz und Frau H. Spietschka sei für ihre Mithilfe gedankt.

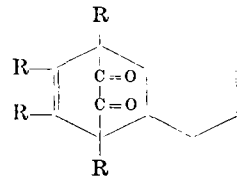
[1]) III: A. **573**, 30 (1951).

[2]) L. Horner und H. Merz, A. **570**, 89 (1950).

[3]) Am. Soc. **58**, 229 (1936).

Cyclopentadien befaßt haben. Ihrer Ansicht nach reagiert Tetramethyl-o-chinon als dienophile Komponente mit Cyclopentadien als Dien zum Addukt Ia.



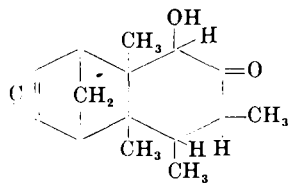


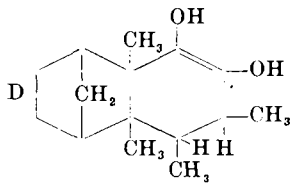
Ia: R = CH_3, IIa: R = Cl Ib: R = CH_3, IIb: R = Cl

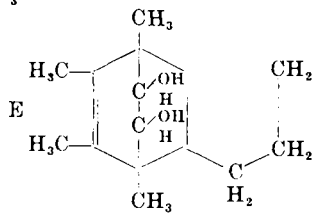
Wenn man das Tetramethyl-o-chinon aber in Analogie zu dem oben geschilderten Verhalten der substituierten o-Chinone als Dienkomponente auffaßt, so muß man dem Addukt I die Struktur Ib zuordnen.

Es sollte deshalb geprüft werden, ob das Grundsystem des o-Benzochinons unter dem Einfluß der Substituenten wirklich zur dienophilen Komponenten umgestimmt werden kann.

Wenn man die von Smith und Hac durchgeführten Abbaureaktionen kritisch überschaut, so steht besonders die Formulierung des Hydrierungsablaufs im Widerspruch zu unseren Erfahrungen.







Demnach sollte die bekanntermaßen sehr resistente, persubstituierte Doppelbindung primär der Hydrierung anheimfallen (C), während die durch eine besondere Reaktivität ausgezeichnete Doppelbindung des 1,2,2-Bicyclohepten-Systems der Hydrierung widerstehen soll. (Vgl. hierzu die selektive Hydrierung des Dicyclopentadiens durch K. Alder und G. Stein[4]).) Auch bei Anwendung

[4]) Angew. Chem. **47**, 837 (1934).

verschärfter Bedingungen erhielten Smith und Hac bei der Hydrierung immer nur ein Hexahydroprodukt (D). Mit einem gewissen Widerstreben mußten sie diesem Reduktionsprodukt die Struktur eines En-diols zuordnen.

Man kommt jedoch zu einem guten Verständnis der Hydrierung, wenn man, ausgehend von der Formulierung Ib die Doppelbindung im Fünfring als primären Angriffspunkt ins Auge faßt und zwei Mole Wasserstoff an die α-Diketostruktur zum Diol anlagert. (Man erhält ein Diacetat, jedoch kein Oxim oder Phenylhydrazon.) Die persubstituierte Doppelbindung bleibt erhalten (E).

Auch die übrigen experimentellen Befunde der amerikanischen Autoren stehen mit der von uns vorgeschlagenen Struktur Ib in widerspruchsfreier Übereinstimmung und stellen somit eine ausgezeichnete Stütze für unsere Auffassung dar[5]).

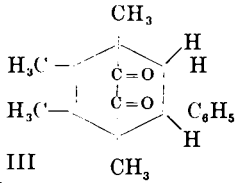
Zum Konstitutionsbeweis von I

In mühsamer Arbeit wurde, den ausgezeichneten Angaben von Smith und Mitarbeitern folgend[6]), Prehnitol nach Jacobson[7]) dargestellt und dieses auf verlustreichem Wege nach der Zinckeschen Methode[8]) in das entsprechende o-Chinon überführt. Obwohl nur wenige Gramme dieses Stoffes zur Verfügung standen, gelang es doch, einige Reaktionen durchzuführen, die die Strukturformel Ia ausschließen und die Formulierung Ib stützen.

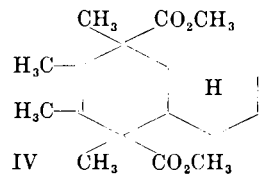
Der Konstitutionsbeweis gründet sich auf folgende Beobachtungen:

1. Das Addukt I reagiert nicht mit Phenylazid. Die Umsetzung mit diesem Reagens muß nach den Erfahrungen von K. Alder und G. Stein[9]) immer dann erfolgreich ablaufen, wenn ein 1,2,2-Bicycloheptensystem vorliegt.

2. Tetramethyl-o-benzochinon reagiert glatt und unter milden Bedingungen mit Styrol zu einem Addukt 1:1 von α-Diketostruktur (III).



III



IV

[5]) Die ins einzelne gehende Übertragung der Ergebnisse von Smith und Hac ist der Diplomarbeit von W. Spietschka (Frankfurt/Main 1952) zu entnehmen.

[6]) Vor allem L. J. Smith und R. Lux, Am. Soc. **51**, 2994 (1929) und L. J. Smith und L. R. Hac, Am. Soc. **56**, 477 (1934).

[7]) B. **19**, 1209 (1886).

[8]) B. **27**, 560 (1894); Th. Zincke und F. Küster, B. **21**, 2723 (1888).

[9]) A. **485**, 211 (1931); K. Alder, Angew. Chem. **47**, 837 (1934).

Wenn man berücksichtigt, daß Styrol auch unter scharfen Reaktionsbedingungen[10]) sich unseres Wissens nicht als Dien betätigt, sich aber andererseits z. B. ganz glatt an Tetrachlor-o-chinon nach B zu einem Addukt von α-Diketostruktur anlagert[2]), so kommt gerade diesem Reaktionsablauf eine besondere — wenn auch nur indirekte — Beweiskraft zu.

3. Der spektroskopische Vergleich von I (Kurve 1) mit dem α-Diketon II (Kurve 3) aus Tetrachlor-o-chinon und Cyclopentadien, das isoliert und dessen Struktur (IIb), wie weiter unten näher beschrieben wird, vollständig aufgeklärt wurde, zeigt eine so weitgehende Übereinstimmung im Absorptionsverlauf, daß an der Identität der beiden Grundstrukturen nicht mehr zu zweifeln ist. Auch das gemischt substituierte Diketon aus 3,5-Dichlor-4,6-dimethyl-o-chinon und Cyclopentadien (Kurve 2), von dem wir Herrn Dr. Merz eine Probe verdanken, fügt sich gut in das Gesamtbild ein.

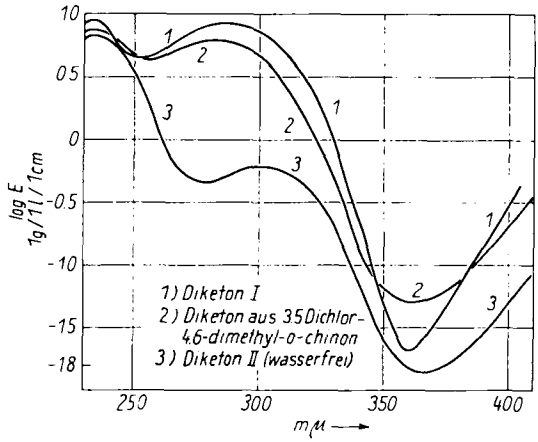


Fig. 1
Ultraviolett-Absorption*) (in $CHCl_3$)

Versuche aber, den aus I erhaltenen Diester IV mit Ozon aufzuspalten, führten vorläufig noch nicht zu einem definierten und synthetisch erreichbaren Abbauprodukt[11]). Daher wurde zur

[10]) J. M. Viguera prüfte die Umsetzung mit p-Benzochinon, Chem. Zentralblatt II, 312 (1943).

*) Wir haben Herrn Dr. Pichert, Farbwerke Hoechst, für die Anfertigung der Aufnahmen sehr zu danken.

[11]) Den Versuchen von Smith und Hac, die in 2- und 3-Stellung bromierte, entsprechende Dicarbonsäure durch Ozon zu spalten, war ebenfalls kein Erfolg beschieden.

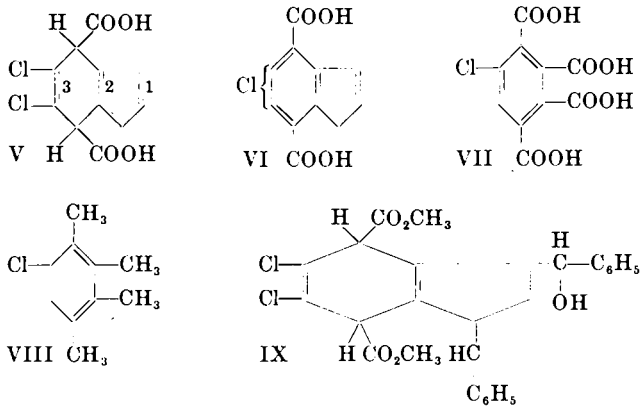
Sicherung des spektroskopischen Befundes die Strukturaufklärung von II in Angriff genommen.

Die Struktur des Diketons II

Die Abtrennung des nach dem Reaktionsablauf B entstandenen Diketons II von harzigen Begleitsubstanzen gelang erst durch Sublimation im Vakuum. Die Ausbeute in Höhe von 20% der Theorie entspricht der Menge an Chinoxalin, die früher gefunden worden war[2]). Das Addukt II ist gelb gefärbt und bildet wie alle Diketone, die sich vom Tetrachlor-o-chinon ableiten — im Gegensatz zu den α-methylierten —, ein Hydrat bzw. Alkoholat.

Die Reaktion mit Phenylazid verläuft negativ. Dies spricht für die Abwesenheit einer gespannten Doppelbindung, wie sie im 1,2,2-Bicyclohepten-System der Formulierung IIa enthalten sein müßte.

Der stufenweise Abbau führt übersichtlich über eine Reihe bisher noch nicht beschriebener Zwischenstufen zur ebenfalls noch unbekannten 5-Chlor-benzol-1,2,3,4-tetracarbonsäure (VII), die mit einer aus Monochlorprehnitol hergestellten Vergleichsprobe durch Mischschmelzpunkt identifiziert werden konnte.



Das Diketon II löst sich — wie bereits früher bei anderen Addukten beobachtet[2]) — in kalter 2n-Natronlauge auf und wandelt sich unter kräftiger Wärmetönung und Abspaltung von Chlorionen in das Salz der 5,6-Dichlor-4,7-dihydro-inden-dicarbonsäure-(4,7) (V) um. Die beiden Carboxylgruppen lassen sich durch Titration und Veresterung leicht nachweisen.

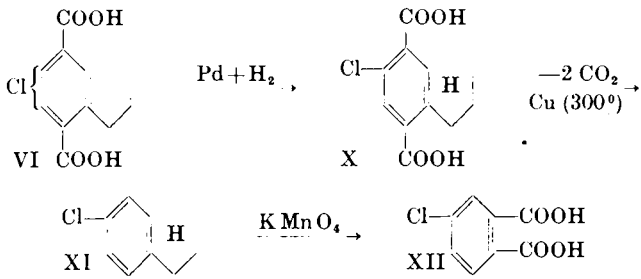
Die Lage der Doppelbindungen 1 und 2 in (V) läßt sich durch die Fähigkeit zur Fulvenbildung ermitteln. Wie J. Thiele und

Mitarbeiter erkannt haben, addiert Inden je nach Angebot 1 oder 2 Molekeln Aldehyd[12]).

Der Versuch zeigt, daß der Dimethylester von V 2 Mole Benzaldehyd zum Fulven (IX) addiert. Die Zuordnung der 3. Doppelbindung (3 in Formel V) wird durch die Resistenz der Halogenatome gegen verd. Alkali bei 100° gefordert. In jeder anderen Lage stünde ein Chloratom in Allylstellung und müßte sich dann durch seine Reaktionsfähigkeit verraten. Die in Formel V zum Ausdruck gebrachte, relative Lage der drei Doppelbindungen wird weiter plausibel*), wenn man berücksichtigt, daß es zur Abspaltung einer 3. Molekel Salzsäure zu VI mehrstündigen Kochens mit 4n-Natronlauge bedarf. Voraussetzung hierzu ist die Isomerisierung unter Wanderung der Doppelbindung 3. Diese Auffassung wird durch Befunde von A. von Baeyer[13]) bei der schrittweisen Anlagerung von Wasserstoff mit Natriumamalgam an die Terephthalsäure gestützt. Auch dort zeichnet sich die Cyclohexadien-(2,5)-dicarbonsäure-(1,4) durch ihre Beständigkeit aus. Sie lagert erst dann weiteren Wasserstoff an, wenn sich unter Mitwirkung stärkeren Alkalis das konjugierte System wieder eingestellt hat.

Wie bereits angedeutet, gelingt es dann, die Monochlor-dicarbonsäure (VI) mit verd. Salpetersäure zur 5-Chlor-benzol-tetracarbonsäure-(1,2,3,4) abzubauen und diese über das Chlorprehnitol eindeutig zu identifizieren.

Die Struktur von VI wurde schließlich noch auf einem zweiten Weg durch Abbau zur 4-Chlorphthalsäure gesichert:



Das Abbauprodukt XII konnte durch Mischschmp. eindeutig als 4-Chlor-phthalsäure identifiziert werden.

[12]) J. Thiele, B. **33**, 3395 (1900); J. Thiele und Balhorn, A. **348**, 1 (1906); J. Thiele und K. Merck, A. **415**, 257 (1918).

*) Diese Überlegungen gelten auch für die Lage der Doppelbindungen in den Substanzen XXII, XXV und XXVII der 1. Mitteilung[2]).

[13]) A. v. Baeyer, A. **245**, 103 (1888) und A. **251**, 257 (1889).

Diese experimentellen Ergebnisse weisen dem α-Diketon aus Tetrachlor-o-chinon und Cyclopentadien eindeutig die Konstitution IIb zu. Sie lassen sich an Hand der Strukturformel IIa nicht deuten, vor allem bereitet die Aromatisierung dem Verständnis unüberwindliche Schwierigkeiten.

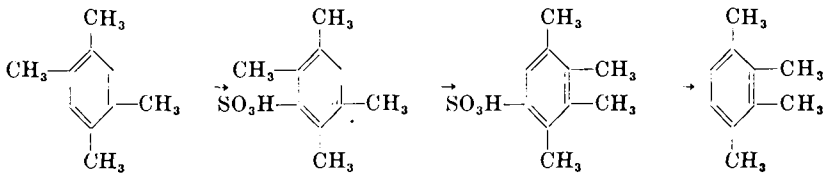
Dem „Fonds zur Förderung der Chemie" danken wir für die gewährte Unterstützung.

Beschreibung der Versuche

Eigene Erfahrungen bei der Darstellung der substituierten o-Benzochinone

Tetrachlor-o-chinon wurde nach der Vorschrift von C. L. Jackson und H. A. Carleton dargestellt[14]).

Tetramethyl-o-chinon wurde über Prehnitol nach den Angaben von L. I. Smith und Mitarbeitern gewonnen. Letzteres ist vom Durol aus nach der Jacobsenschen Reaktion[15]) zugänglich. Folgende Variante hat sich bei der Umwandlung von Durol[16]) *in Prehnitol bewährt:*



100 g fein gepulvertes Durol werden unter Rühren mit einer Mischung aus 66 ccm konz. Schwefelsäure und 34 ccm 60-proc. Oleum übergossen. Unter Schwarzfärbung und Ansteigen der Temperatur geht der Kohlenwasserstoff als Sulfosäure in Lösung. Der Ansatz wird 9 Stunden bei 80° gehalten und gerührt. Nach dem Abkühlen wird die steife, schwarze Masse in 500 g fein zerstoßenes Eis eingerührt, mit Natronlauge neutralisiert, vom gelbbraunen Rückstand abfiltriert und das Filtrat auf dem Dampfbad bis zur Abscheidung des Na-Salzes der Prehnitolsulfosäure eingeengt. Dieses scheidet sich beim Erkalten praktisch quantitativ ab.

Die Abspaltung der Schwefelsäure aus der Prehnitolsulfosäure wurde nach den sehr präzisen Angaben von L. I. Smith und R. Lux[17]) durchgeführt. Man erhält auf diesem Wege eine Ausbeute von 30% an Prehnitol.

Nach R. Willstätter und Kubli[18]) wird Prehnitol in die Dinitroverbindung umgewandelt. Diese läßt sich in Abänderung des Smithschen Verfahrens wesentlich bequemer in alkoholischer Lösung mit Raney-Nickel und bei 70 Atm. zum

[14]) Am. **39**, 497 (1908).
[15]) L. J. Smith und O. W. Cass, Am. **54**, 1620 (1932).
[16]) Für die Überlassung des Durols und die Unterstützung bei der Darstellung des Prehnitols sind wir den Chem. Werken Kalle und Co. zu Dank verpflichtet.
[17]) Am. **51**, 2994 (1929).
[18]) B. **42**, 4151 (1909).

entsprechenden o-Diamin reduzieren. Das Hydrochlorid des Diamins wird in Eisessig suspendiert und so lange Chlor eingeleitet, bis das Diamin unter Gelbfärbung in Lösung gegangon ist. Die Überführung der so erhaltenen Diketodichlor-Verbindung in das Tetramethylbrenzkatechin mit salzsaurer Zinnchlorürlösung ist verlustreich und verläuft nur zu 20%. Mit sehr guter Ausbeute läßt sich schließlich aus dem Tetramethylbrenzkatechin mit Silberoxyd das Tetramethyl-o-benzochinon gewinnen. Aus Äther durch Abkühlen auf —20° abgeschiedenes Tetramethyl-o-chinon ist im Gegensatz zu den Angaben von Smith und Hac mindestens 24 Stunden unverändert haltbar. Aus 100 g Prehnitol erhält man auf diesem Wege 11 g Tetramethyl-o-benzochinon.

Zur Konstitution des Diketons I

Umsetzung mit Phenylazid. 1 g Diketon (I) wurde in möglichst wenig Dioxan-Aceton-Gemisch gelöst und mit überschüssigem Phenylazid versetzt. Der Ansatz blieb 10 Tage bei Zimmertemperatur stehen, ohne daß eine Umsetzung zu bemerken war. Durch Einengen i. V. ließ sich das Diketon (I) quantitativ und unverändert wiedergewinnen.

α-Diketon (III). 1 g Tetramethylbrenzkatechin, in 60 ccm abs. Äther gelöst, wird mit 5 g Silberoxyd und 3 g wasserfreiem Natriumsulfat 45 Min. geschüttelt. Hierauf filtriert man ab und engt die Lösung so lange ein, bis die ersten Kristalle des Tetramethyl-o-chinons erscheinen. 20 ccm Äthanol werden hinzugefügt und der Rest des Äthers i. V. abgezogen. Hierauf werden 1,5 ccm frisch dest. Styrol hinzugegeben. Man erhitzt etwa 1 bis 2 Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden, bis die Farbe der Lösung von rot nach gelb umgeschlagen ist. Nach dem Erkalten saugt man von wenigen Flocken Polystyrol ab, engt auf halbes Volumen ein und läßt bei —20° stehen. Die sich abscheidenden Kristalle werden mit Petroläther gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 194°. Ausbeute 800 mg.

$C_{18}H_{20}O_2$ (268,3)	Ber.	C 80,57	H 7,51
	Gef.	» 80,32	» 7,67

Das Diketon bildet wie alle bisher bekannten Diketone mit Methylgruppen am Brückenkohlenstoffatom kein Hydrat oder Alkoholat.

Versuch zur Aufspaltung des Dimethylesters IV mit Ozon

Das Tetramethyldiketon (I) wird in Methanol gelöst und durch Zugabe von Wasserstoffperoxyd und Natronlauge nach der Methode von E. Weitz und Scheffer[19]) zur Dicarbonsäure[3]) aufgespalten. Diese nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Bariumsulfat 1 Mol Wasserstoff auf. Die Dihydrodicarbonsäure schmilzt bei 227°. Ihr Dimethylester läßt sich leicht mit Diazomethan gewinnen. Er fällt zunächst nur als Öl an, das aber nach längerer Zeit kristallisiert. Er läßt sich am besten durch Vakuumdestillation reinigen. Schmp. 47°.

$C_{17}H_{26}O_4$ (294,4)	Ber.	C 69,35	H 8,90
	Gef.	» 69,29	» 8,67

Die Ozonisation wurde in trocknem Essigester durchgeführt. Der Destillationsrückstand hat alle Eigenschaften eines Ozonids (macht Jod frei und verpufft mit konz. Schwefelsäure), ließ sich jedoch trotz vielfältiger Versuche nicht in ein definiertes Produkt überführen.

---

[19]) B. **54**, 2332 (1921).

Konstitutionsbeweis für das Addukt II

Darstellung. Eine Lösung von 40 g Tetrachlor-o-chinon in 120 ccm Benzol wird mit einer Lösung von 30 ccm frisch dest. Cyclopentadien in 120 ccm Benzol versetzt. Unter starker Wärmetönung tritt sofort Reaktion ein. Die gelbe Reaktionslösung wird eingedampft und das Benzodioxan-Derivat[2]) durch Anreiben mit Methanol abgetrennt. Alle Versuche, aus dem harzigen Rückstand durch Wahl geeigneter Lösungsmittel das kristallisierte Addukt zu isolieren, verliefen negativ. Das wasserfreie Diketon läßt sich jedoch durch Sublimation bei 140 bis 160°/2 in gelben Kristallen gewinnen. Die Reinigung erfolgt durch wiederholte, vorsichtige Vakuumsublimation. Schmp. 186° u. Z. Ausbeute 21% d. Th.

$C_{11}H_6O_2Cl_4$ (312,0)	Ber. C 42,34	H 1,93	Cl 45,46
	Gef. » 42,35	» 2,13	» 45,55

Das gelbe *Mono-phenylhydrazon* schmilzt, aus Eisessig umkristallisiert, bei 191°.

$C_{17}H_{12}N_2OCl_4$ (402,1)	Ber. N 6,97	Gef. N 7,20

Trihydrat. In feuchtem Benzol bildet sich das Trihydrat, das aus Dioxan/Petroläther in farblosen Kristallen isoliert werden kann.

$C_{11}H_6O_2Cl_4 \cdot 3\ H_2O$ (366,0)	Ber. C 36,10	H 3,30
	Gef. » 36,49	» 3,01

Auch Trocknungsversuche (bei 120°/2) sprechen für den Gehalt von 3 Mol Wasser.

Alkoholverbindung. Aus Methanol mit wenig Wasser angespritzt, farblose Nadeln. Schmp. 114°.

$C_{11}H_6O_2Cl_4 \cdot CH_3OH$ (344,0)	Ber. C 41,90	H 2,93
	Gef. » 41,98	» 2,21

Umsetzung von II mit Phenylazid. 1 g α-Diketon (II) wurde in wenig Dioxan gelöst und mit überschüssigem Phenylazid versetzt. Nach 6 Tagen war noch keine Triazolinbildung eingetreten. Beim Einengen der Lösung ließ sich das Ausgangsprodukt wiedergewinnen.

Abbau von II zur 5-Chlor-benzol-tetracarbonsäure-1,2,3,4 (VII)

Als Ausgangsmaterial kann auch das nicht sublimierte Rohprodukt verwendet werden. Die Abbauprodukte von der reinen, kristallisierten Verbindung und vom Rohprodukt sind identisch.

5,6-Dichlor-4,7-dihydroinden-dicarbonsäure-(4,7) (V)

Das Addukt aus einem Ansatz von 40 g Tetrachlor-o-chinon wird mit überschüssiger 2n-Natronlauge kräftig durchgeschüttelt. Die Aufspaltung erfolgt sofort unter kräftiger Wärmetönung. Nach 2 Stunden filtriert man von braunen Harzanteilen ab und fällt die Dicarbonsäure durch fraktioniertes Ansäuern aus. Nach den ersten, harzigen Abscheidungen, die verworfen werden, scheiden sich farblose Kristalle ab. Die Dicarbonsäure (V) wird wiederholt aus Bicarbonat-Säure umgefällt und schließlich zweimal aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln. Schmp. 219°. Ausbeute 3—4,5 g.

$C_{11}H_8O_4Cl_2$ (275,1)	Ber. C 48,02	H 2,93	Cl 25,78
	Gef. » 47,97	» 3,17	» 25,58

55,0 mg: 3,8 ccm n/10-NaOH entspr. 1,95 Äquival.

Dimethylester. Mit ätherischer Diazomethanlösung. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 98°.

$C_{13}H_{12}O_4Cl_2$ (303,1)	Ber. C 51,51	H 3,99
	Gef. » 51,47	» 4,12

Aromatisierung von V

3 g V werden mit 25 ccm 4n-Natronlauge 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim fraktionierten Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt nach Abscheidung brauner Anteile die farblose Dicarbonsäure (VI) mikrokristallin aus. Ausbeute 1,8 g. Zweimal aus Eisessig und einmal aus verd. Äthanol umkristallisiert, schmilzt die Säure bei 312° (Braunfg.).

$C_{11}H_7O_4Cl$ (238,6)	Ber. C 55,37	H 2,96
	Gef. » 55,12	» 3,17

48,0 mg: 3,98 ccm n/10 NaOH entspr. 2 Äquival.

Dimethylester. Aus VI durch Einwirkung von ätherischer Diazomethanlösung. Aus Methanol umkristallisiert: Schmp. bei 111°.

$C_{13}H_{11}O_4Cl$ (266,7)	Ber. C 58,54	H 4,16
	Gef. » 58,84	» 4,13

Oxydativer Abbau von VI zur 5-Chlorbenzol-1,2,3,4-tetracarbonsäure (VII)

2 g Monochlor-inden-dicarbonsäure (VI) werden in Anlehnung an eine Vorschrift von Freund und Fleischer[20]) mit 30 ccm verd. Salpetersäure (1:1) 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach 3 Stunden kommt die Entwicklung nitroser Gase fast völlig zum Stillstand. Die Reaktionslösung wird eingedampft und durch Digerieren mit Benzol harzige Begleitsubstanzen aus dem kristallisierten Rückstand entfernt. Zur weiteren Reinigung wurde einmal aus konz. Salpetersäure umkristallisiert und sechsmal aus wenig Wasser durch Zugabe von rauchender Salpetersäure umgefällt. Die Substanz schmilzt bei 228° (Zers.). Ausbeute 1 g.

$C_{10}H_5O_8Cl$ (288,6)	Ber. C 41,61	H 1,75
	Gef. » 41,42	» 1,76

72,3 mg: 10,8 ccm n/10-NaOH entspr. 4 Äquival.

1 mg der Tetracarbonsäure (VII), mit Resorcin und wasserfreiem Zinkchlorid verschmolzen, ergibt eine lebhaft fluoreszierende, alkalische Lösung.

Darstellung der 5-Chlor-benzol-1,2,3,4-tetracarbonsäure (VII) aus Chlorprehnitol (VIII)

Zu einer Lösung von Prehnitol in Chloroform wird bei —10° ein Mol Chlor in Chloroform vorsichtig zugetropft. Nach fraktionierter Destillation an einer Drehbandkolonne[21]) siedet Monochlorprehnitol bei 132°/24 und schmilzt bei 26°[22]).

Die Oxydation aller 4 Methylgruppen gelang nach vielen Versuchen schließlich auf folgendem Wege: 1 g Chlorprehnitol wird mit einem Gemisch aus 1,5 ccm Salpetersäure (d = 1,5) und 1,5 ccm Wasser zunächst 3 Stunden auf 140° erhitzt.

[20]) A. **373**, 315 (1910).

[21]) Hierfür haben wir Herrn Dr. Schwenk von den Farbwerken Hoechst sehr zu danken.

[22]) L. J. Smith und C. L. Moyle, Am. **58**, 7 (1936).

Dann wird das Rohr geöffnet, der Druck abgelassen, erneut zugeschmolzen und weitere 3 Stunden auf 170° erhitzt. Hierauf dampft man die noch ölige Anteile enthaltende, wäßrige Lösung in einer Schale ein, nimmt den trocknen Rückstand in einer Mischung aus 1,5 ccm Salpetersäure (d = 1,5) und 1 ccm Wasser auf und führt die Oxydation bei 150—160° im Rohr zu Ende. Beim Eindampfen der Reaktionslösung erhält man farblose Kristalle, die wie oben bereits beschrieben, durch mehrfaches Lösen gereinigt werden. Ausbeute 0,7 g. Die Substanz zersetzt sich bei 227° unter Aufschäumen und gibt mit der Monochlortetracarbonsäure aus VI keine Schmelzpunktdepression.

Abbau der Chlorinden-dicarbonsäure-(4,7) (VI) zur 4-Chlorphthalsäure (XII)

Hydrierung. 1,2 g (VI) nehmen, in 100 ccm Methanol gelöst, mit Pd-Bariumsulfat als Katalysator 1 Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt (X) schmilzt, aus Eisessig umkristallisiert, bei 315° u. Z. Ausbeute 95% d. Th.

$C_{11}H_9O_4Cl$ (240,6)	Ber.	C 54,91	H 3,77
	Gef.	» 55,29	» 3,90

5-Chlorhydrinden (XI). 1 g X wurde mit Kupferpulver vermischt und im Stickstoffstrom auf 300—320° erhitzt. Es destillierten etwa 500 mg eines Öles ab[23]). Die Substanzmenge war für eine Reinigung durch fraktionierte Destillation zu gering.

C_9H_9Cl (152,6)	Ber.	C 70,83	H 5,95
	Gef.	» 68,70	» 5,71

4-Chlorphthalsäure (XII). 400 mg 5-Chlorhydrinden werden bei 60° unter anteilweiser Zugabe von schwach alkalischer, 3-proc., wäßriger Kaliumpermanganatlösung oxydiert. Die Oxydation ist dann abgeschlossen, wenn die violette Farbe des Oxydationsmittels längere Zeit bestehen bleibt. Vom Braunstein wird abfiltriert und das Filtrat nach dem Ansäuern zur Trockne eingedampft. Der Rückstand läßt sich aus Benzol, das mit einer Spur Eisessig versetzt ist, umkristallisieren. Ausbeute 75 mg. Mit einer nach Moore, Marraek und Proud hergestellten Vergleichsprobe[24]) tritt keine Schmelzpunkterniedrigung ein.

Umsetzung zum Fulven (IX)

Zu einer Lösung von 1,5 g des Dimethylesters der Säure V in 20 ccm absol. Äthanol werden 1,0 g Benzaldehyd und Natriumäthylat bis zur deutlich alkalischen Reaktion gegeben. Nach 24 Stunden engt man die Lösung i. V. auf die Hälfte ein, säuert mit 2n-Salzsäure an und äthert aus. Aus dem Ätherauszug wird der überschüssige Aldehyd mit Bisulfit entfernt. Beim Abdampfen des Äthers bleibt ein gelborange gefärbtes Öl zurück, das beim Anreiben mit Benzol durchkristallisiert. Die gelbe, pulvrige Substanz schmilzt nach dem Auskochen mit Benzol bei 260° u. Z. Ausbeute 1—1,2 g.

$C_{27}H_{22}O_5Cl_2$ (497,4)	Ber.	C 65,19	H 4,46
	Gef.	» 65,1	» 3,9

[23]) Das analoge 5-Bromhydrinden ist ebenfalls flüssig. W. Borsche und Bodenstein, B. **59**, 1913 (1926).

[24]) Soc. **119**, 1788 (1921).

Zur Kenntnis der o-Chinone V[1])

Über den Einfluß der Substituenten auf das Reaktionsverhalten der o-Benzochinone

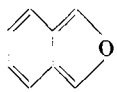
Von *L. Horner*

(Bearbeitet von *K. Klüpfel, H. Merz* und *W. Spietschka*)

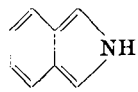
Wohl kein Reaktionstyp hat eine so umfassende Bearbeitung gefunden wie die Dien-Synthese. Hierüber unterrichtet die ausgezeichnete Zusammenfassung von K. Alder[2]). Die Vielfalt der denkbaren Reaktionsmöglichkeiten wird durch einige wenige Regeln eingeschränkt.

Nach unserer heutigen Vorstellung wird der Reaktionsakt dadurch eingeleitet, daß die Komponenten zu einem Orientierungskomplex zusammentreten, in dem sich die Reaktionspartner nach dem „Prinzip der größten Doppelbindungsdichte" anordnen[3]). Hiermit wird der sterisch selektive Verlauf der Dien-Synthese in Zusammenhang gebracht. Nach vollzogener Orientierung kommt es dann zum Ausgleich der Valenzen und Formierung des einfach ungesättigten Sechsringsystems.

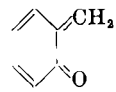
Obwohl die Dien-Komponente wie auch das Philodien bereits in einer ungewöhnlichen Mannigfaltigkeit abgewandelt worden sind, erschien es wünschenswert, diejenigen Faktoren kennenzulernen, die in einem aufs engste miteinander gekoppelten zweifachen Dien-System über die Reaktionsrichtung entscheiden. Derartige Systeme sind z. B. Verbindungen mit dem Skelett des β,β′-Benzofurans (I)[4]), des Isoindols (II)[5]), der labilen o-Methylenchinone (III)[6]) sowie der o-Chinone (IV).



I



II



III

IV

Die Verbindungen I und II reagieren z. B. mit Maleinsäureanhydrid „normal" unter Beteiligung der Doppelbindungen im Heteroring zu einem Addukt mit aromatischer Struktur (A). Auch

[1]) IV. Mitteilung, A. **579**, 159 (1953).

[2]) K. Alder in W. Foerst: Neuere Methoden der präp. org. Chemie I, 251 (1949). „Die Methoden der Diensynthese" i. Handbuch d. biolog. Arbeitsmethoden Abt. I 2, II_2.

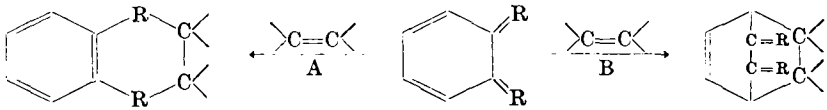
[3]) K. Alder und G. Stein, Angew. Chem. **50**, 510, 516 (1937).

[4]) R. Weiss und Mitarbeiter, Mh. Ch.: **61**, 143, 162, 165 (1932). Mh. Ch. **65**, 351 (1935). Mh. Ch. **71**, 6 (1940).

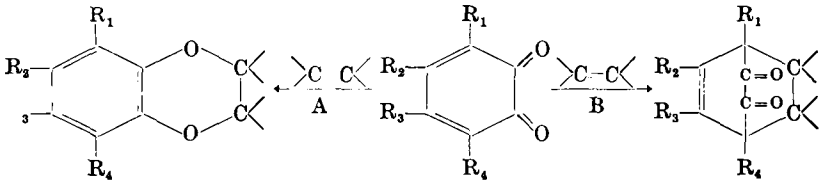
[5]) G. Wittig, H. Tenhaeff, W. Schoch, G. König, A. **572**, 9 (1951).

[6]) K. Hultzsch, J. pr. **158**, 275 (1941).

die o-Methylenchinone (III) betätigen ausschließlich ihr exocyclisches Dien-System bei der Anlagerung von Olefinen, bzw. bei der Dimerisation oder Polymerisation (A)[6]). Addukte, in denen das carbocyclische Dien-System reagiert hat (B), wurden bei Derivaten von I, II und III bisher noch nicht gefunden. Bestimmend für die Reaktionsrichtung wird also der Gewinn an Resonanzenergie durch Rückbildung des aromatischen Systems.



Um so mehr muß das reaktive Verhalten der substituierten o-Benzochinone überraschen, welche — wie wir festgestellt haben — beide Dien-Systeme betätigen können.



Wir haben gefunden, daß die Reaktionsrichtung von der Natur der Substituenten am o-Chinon, bzw. Philodien beeinflußt werden kann.

Die Tabelle 1 der 1. Mitteilung[7]) zeigt, daß Styrol, Inden, ω-Bromstyrol und Phenylacetylen mit Tetrachlor-o-chinon nach B reagieren, während Stilben, Tolan, asymmetrisches Diphenyläthylen, ω-Aethoxystyrol, Cumaron und 1,4-Diphenylbutadien sich nach A umsetzen. Die typischen Philodiene wie Maleinsäureanhydrid oder Acrylderivate werden nicht addiert.

Interessante dienophile Komponenten sind Cyclopentadien und Butadien, die sowohl nach A als auch nach B reagieren können. Mit ihrer Hilfe läßt sich besonders leicht der lenkende Einfluß der Substituenten am o-Chinon erkennen.

Wenn man die oben angegebene Reihe der Philodiene überblickt, fällt auf, daß alle Styrolderivate mit einem resonanzfähigen System an Kohlenstoffatom C^1 oder C^2 der Seitenkette[8]) sich an das Heterodien-System nach A anlagern. Dieses Strukturmerkmal scheint für

[7]) L. Horner und H. Merz, A. **570**, 89 (1950).
[8]) Resonanzfähig ist auch das Äthersauerstoffatom.

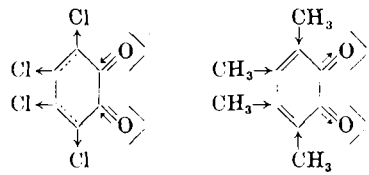
die Ausrichtung der Reaktionspartner im Orientierungskomplex maßgebend zu sein. Cyclopentadien und Butadien können ebenfalls Reaktionspartner nach A sein, da auch sie eine Doppelbindung mit nachbarständigem Resonanzvermögen besitzen.

In einer weiteren Versuchsreihe sollte geprüft werden, ob etwa durch Polarisierung der olefinischen Doppelbindung im Styrol durch Einbau von Substituenten in den aromatischen Kern der Reaktionsablauf von B nach A umgestimmt werden könnte. Es zeigte sich jedoch, daß unabhängig vom Substituenten die Reaktionsrichtung B erhalten bleibt.

Eine Ausnahme machen 3-Chlorstyrol und 2,4-Dichlorstyrol, die mit Tetrachlor-o-chinon offensichtlich im Sinne einer Mischpolymerisation[9]) reagieren.

Dagegen setzt sich bei der Addition von substituiertem o-Benzochinon an Cyclopentadien der Reaktionstyp B bereits nach Austausch eines Halogens im Tetrachlor-o-chinon gegen Methyl völlig durch. Mit 3,5,6-Trichlor-4-methyl-o-chinon[7]), 3,5-Dichlor-4,6-dimethyl-o-chinon[7]), 4,5-Dimethyl-o-chinon und Tetramethyl-o-chinon[10]) konnten nur die cyclischen o-Diketone (B) isoliert werden. Parallel mit dem zunehmenden Austausch von Halogen gegen Methyl nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit ab. Tetrachlor- bzw. Tetrabrom-o-chinon setzen sich mit Cyclopentadien in verdünnter Lösung unter starker Erwärmung um. Beim 3,5,6-Trichlor-4-methyl-o-chinon ist bei gleichen Konzentrationsbedingungen bereits eine geringe Erwärmung notwendig. Das 3,5-Dichlor-4,6-dimethyl-o-chinon ist noch etwas reaktionsträger. 4,5-Dimethyl-o-chinon sowie Tetramethyl-o-chinon schließlich reagieren erst nach ein- bis zweistündigem Erhitzen mit Cyclopentadien.

Das unterschiedliche Verhalten des tetrahalogenierten und des tetramethylierten o-Benzochinons hängt sicher mit den Acceptor- (Cl), bzw. Donatorqualitäten (CH_3) der Substituenten zusammen. Mit Vorbehalt läßt sich dies durch folgende Formulierungen zum Ausdruck bringen:



[9]) Vgl. J. W. Breitenbach und H. L. Breitenbach, Z. phys. Chemie, A. **190**, 361 (1942).

[10]) L. Horner und W. Spietschka, A. **579**, 159 (1953).

Die Tatsache, daß das persubstituierte, carbocyclische Dien-System überhaupt noch reagiert — Tetramethylbutadien addiert nicht mehr — hängt mit der für den Ablauf der Dien-Synthese besonders begünstigten — weil räumlich (Doppelbindungen in *cis*-Stellung) fest fixierten — Dien-Anordnung zusammen.

Beschreibung der Versuche

Die Darstellung der verwendeten o-Benzochinone erfolgte im wesentlichen nach den Literaturangaben.

4,5-Dimethyl-o-benzochinon

Die Vorschrift von E. Diepolder[11]) läßt sich mit Vorteil in einigen Punkten abwandeln: Aus 1,2,4-Xylenol erhält man mit einer Diazoniumsalzlösung zwei Azofarbstoffe. Der durch fraktionierte Kristallisation isolierte Azofarbstoff mit der Azogruppe in 5-Stellung läßt sich besser als mit Na-dithionit mit Raney-Nickel in Alkohol unter 70 Atm. H_2 reduzieren. Das 3,4-Dimethyl-6-aminophenol wird nach Diepolder nur in kleinen Ansätzen und dann auch nur mit schlechter Ausbeute durch Chromsäure in das o-Chinon überführt.

Sicherer und weniger wechselhaft in der Ausbeute läßt sich das Dimethyl-o-chinon über das zugehörige Brenzkatechin gewinnen. 3,4-Dimethyl-6-aminophenol wird in üblicher Weise diazotiert und dann langsam in eine siedende 8-proc. wäßrige Kupfersulfatlösung eingetropft. Nach beendeter Stickstoffentwicklung wird nach dem Abkühlen vom harzigen Rückstand abgegossen. Hieraus läßt sich i. V. in 40-proc. Ausbeute das 4,5-Dimethylbrenzkatechin herausdestillieren. Die Oxydation des Dimethylbrenzkatechins gelingt auch in Ansätzen von 10—20 g nach der Willstätterschen Methode[12]) in sehr guter Ausbeute.

Diketon aus 4,5-Dimethyl-o-chinon und Cyclopentadien

1 g Dimethyl-o-chinon und 1 ccm frisch dest. Cyclopentadien werden in 20 ccm Äthanol eine bis zwei Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Gelbfärbung der Lösung kühlt man auf —20° ab. Die sich hierbei abscheidenden gelben Kristalle werden aus Benzol-Petroläther umkristallisiert. Schmp. 212° u. Z.

$C_{13}H_{14}O_2$ (202,2)	Ber.	C 77,22	H 6,98
	Gef.	» 77,11	» 6,60

Die Addukte aus Tetrachlor-o-chinon und den kernsubstituierten Styrolen wurden nach der in der I. Mitteilung[7]) gegebenen Vorschrift dargestellt. Die Eigenschaften und die analytische Zusammensetzung dieser Addukte sind in Tab. 1 niedergelegt:

[11]) B. **42**, 2921 (1909); B. **44**, 2502 (1911).
[12]) R. Willstätter und F. Müller, B. **44**, 2179 (1911).

Tab. 1

Substit. an Styrol	Schmp.	Formel	Ber.: C	Ber.: H	Gef.: C	Gef.: H
o-Cl	126° 105° Gelbf.	$C_{14}H_7O_2Cl_5 \cdot 2{,}5\ H_2O$ (429,6)	39,15	2,78	39,17	2,88
p-Cl	155° 146° Gelbf.	$C_{14}H_7O_2Cl_5 \cdot 1{,}5\ H_2O$ (411,6)	40,87	2,43	40,84	2,49
o-OCH_3	112° 105° Gelbf.	$C_{15}H_{10}O_3Cl_4 \cdot 3\ H_2O$ (434,1)	41,50	3,68	41,38	3,67
p-OCH_3	150°	$C_{15}H_{10}O_3Cl_4 \cdot 2\ H_2O$ (416,1)	43,29	3,36	43,67	3,36
p-NO_2	160° 80° Gelbf.	$C_{14}H_7O_4NCl_4 \cdot 1\ H_2O$ (413,1)	40,70	2,20	40,53	2,63

Die Chinoxalin-Bildung verläuft glatt nach der in der I. Mitteilung gegebenen Vorschrift. Schmelzpunkte und Stickstoffwerte sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Tab. 2

Substit.	Schmp.	Formel	N Ber.:	N Gef.:
o-Cl	186°	$C_{20}H_{11}N_2Cl_5$ (456,5)	6,14	6,28
p-Cl	200°			6,43
o-OCH_3	183°	$C_{21}H_{14}ON_2Cl_4$ (452,2)	6,20	6,34
p-OCH_3	186°			6,29

m-Chlor- und 2,4-Dichlorstyrol reagieren mit Tetrachlor-o-chinon erst nach 4-tägigem Stehen unter Entfärbung. Es bildet sich ein zähes Harz, das sich mit Methanol zu einem farblosen Pulver verreiben läßt. Das verwendete m-Chlorstyrol besaß den richtigen Siedepunkt und hatte die richtige Zusammensetzung. Das amorphe Reaktionsprodukt ergibt einen Chlorgehalt von 29,44. Dies entspricht einem Mischpolymerisat der Zusammensetzung: o-Chinon: m-Chlorstyrol = 1:11.

Das Produkt liefert kein Chinoxalin und zeigt mit konz. Schwefelsäure/. Salpetersäure keine Farbreaktion.

Studien zum Ablauf der Substitution V

Beitrag zum experimentellen Nachweis von Durchgangsradikalen

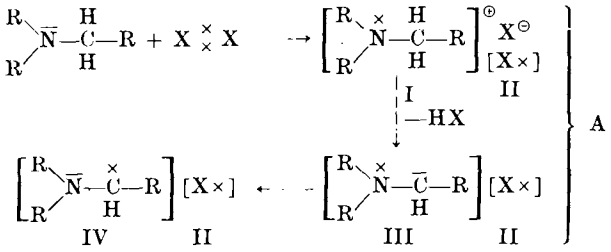
Von *Leopold Horner* und *Clemens Betzel*

(Eingelaufen am 15. Januar 1953)

In den vorausgehenden Untersuchungen haben wir zu zeigen versucht, daß die oxydative Entalkylierung von tertiären Aminen und Äthern als Substitutionsvorgang aufzufassen ist und über Durchgangsradikale[1]) verläuft. Eine eingehendere Bearbeitung haben bis jetzt folgende Systeme erfahren:

1. Tertiäre Amine und Dibenzoylperoxyd[2]);
2. Tertiäre Amine und Chlor in wäßriger Lösung[3]);
3. Äther und Stickstoffdioxyd[1]);
4. Tertiäre Amine (bzw. Thio-äther)-Stickstoffdioxyd[4]).

Das Reaktionsschema, dem diese Umsetzungen gehorchen, soll der Übersicht wegen nochmals wiedergegeben werden:



Mit Dibenzoylperoxyde als Oxydationsmittel ($X^{\times}_{\times}X$ = POOP) lassen sich von den 8 formulierten Zwischen- und Endprodukten

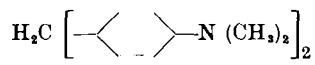
[1]) Zur Definition siehe IV. Mitt. Chem. Ber. **85**, 804 (1952).
[2]) Liebigs Ann. Chem. **566**, 69 (1950).
[3]) Angew. Chem. **63**, 531 (1951).
[4]) Liebigs Ann. Chem. **579**, 193 (1953).

folgende nachweisen: I durch primär eintretende Violettfärbung (Aminiumsalz), II durch seine Fähigkeit zur Polymerisationsauslösung (quantitativer Nachweis als Endgruppen im Polymeren) sowie durch Einbau als Substituent in den aromatischen Kern. VI, VII und VIII als Ergebnis der oxydativen Entalkylierung nach Paolini[5]).

Wie bereits angekündigt, sollen in der vorliegenden Untersuchung unsere Bemühungen zum Nachweis des Zwischenkörpers IV dargelegt werden. 4 Variationen der Umsetzung haben hierbei zum Ziele geführt: 1. Das Studium der Umsetzung unter Stickstoff, 2. unter Stickoxyd, 3. unter Sauerstoff, 4. in Gegenwart von p-Chinon.

Die Umsetzung von Dimethylanilin mit Dibenzoylperoxyd unter Stickstoff

Bevor das Studium des Ablaufs der Autoxydation experimentell in Angriff genommen wurde, schien es notwendig, die Umsetzung von Dimethylanilin mit Dibenzoylperoxyd unter Ausschluß von Sauerstoff nochmals einer Prüfung zu unterziehen. Dies erschien um so dringlicher, als die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte auch unter Einhaltung gleicher äußerer Bedingungen zu — in quantitativer Hinsicht — schwankenden Ergebnissen führt. Wie bereits berichtet, führte die Aufarbeitung eines Ansatzes: (0,25 Mol Dimethyl-anilin + 0,05 Mol POOP in Chloroform) zur Isolierung von p-Benzoxyl-dimethylanilin (7,5 mMol) sowie zu einer Substanz vom Schmp. 68°, die früher[2]) auf Grund der Analyse und einer Molgewichtsbestimmung als o,o'-bis-Dimethylamino-diphenyl angesprochen worden war. Wir wissen heute sicher, daß es sich um p,p'-Tetramethyl-diamino-diphenylmethan (IX) handelt. IX kommt



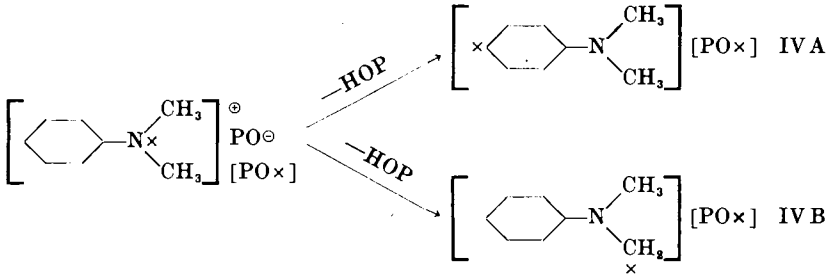
IX

demnach nicht durch eine unmittelbare Wechselwirkung zwischen POOP und Dimethylanilin zustande, sondern verdankt seine Entstehung der Einwirkung von Formaldehyd auf überschüssiges Dimethylanilin. Formaldehyd (VII) läßt sich in der Tat auch bei sinngemäßer Änderung der Reaktionsbedingungen eindeutig und fast in stöchiometrisch gefordertem Umfange nachweisen (16 mMol), bezogen auf das isolierte Entalkylierungsprodukt VI, das Monomethylanilin (19 mMol). Außer etwa 70% unveränderten Dimethylanilins

[5]) Gazz. chim. ital. **62**, 1041 (1932).

und 90% Benzoesäure (VIII) konnten aus den hochsiedenden viskosen Ölen keine definierten Umsetzungsprodukte isoliert werden. Die Isolierung von IX kann jedoch als Hinweis dafür gelten, daß der Formaldehyd tertiäre, wahrscheinlich noch leichter sekundäre Amine unter Vernetzung in höher molekulare Produkte umwandeln kann. Hierfür spricht auch die Beobachtung, daß bei Blockierung der kondensationsfähigen Stellen (2,4,6) nur eine geringe Verharzung eintritt. Diese ist bereits beim p-Dimethyl-toluidin deutlich geringer.

Die Isolierung von VI, VII und VIII sowie deren quantitativer Vergleich mit der Menge an gebildetem p-Benzoxyl-dimethylanilin erlaubt eine erste Aussage über die Tendenz zur Abspaltung eines Protons aus dem Aminiumsalz I.



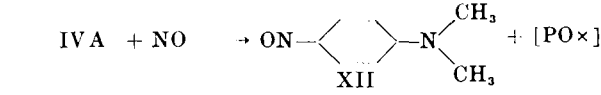
Wenn es erlaubt ist, die gefundenen Ausbeuten für Monomethylanilin und p-Benzoxyl-dimethylanilin als Maß für die Bereitschaft zur Abspaltung eines Protons anzusetzen, so sind die Methylgruppen um den Faktor 2,5 bevorzugt. Wie später gezeigt wird, dominiert die Seitenkette völlig, wenn die 2,4,6-Stellungen besetzt sind.

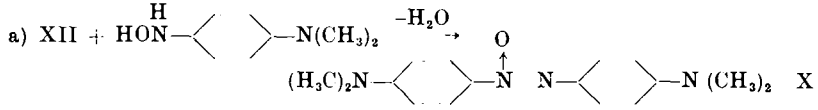
Die Umsetzung unter Stickoxyd

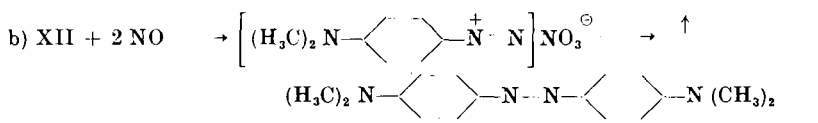
Wie bekannt, ist das Stickoxyd ein ausgezeichnetes Reagens, intermediär entstehende Radikale abzufangen. Wie anschließend gezeigt wird, gelingt es auch in der Tat, Reaktionsprodukte zu fassen, welche eindeutig für die Radikalnatur der Zwischenstufe IV des allgemeinen Reaktionsschemas sprechen.

Wenn man nämlich die Umsetzung von Dimethylanilin mit Dibenzoyl-peroxyd in den oben angegebenen Konzentrationsverhältnissen unter kräftigem Versprühen in einer Stickoxydatmosphäre vornimmt, so lassen sich aus dem Reaktionsgemisch 4,4'-bis-dimethyl-amino-azoxybenzol (X) (8,8 mMol) und N-Methyl-formanilid (15 mMol) (XI) sowie Monomethylanilin VI (10 mMol) isolieren. Die Bildung des erstgenannten Reaktionsproduktes hat auf jeden Fall die Bildung der Nitrosoverbindung XII zur Voraus-

setzung, die sich dann auf 2 verschiedenen Wegen (a bzw. b) in X umwandeln kann.

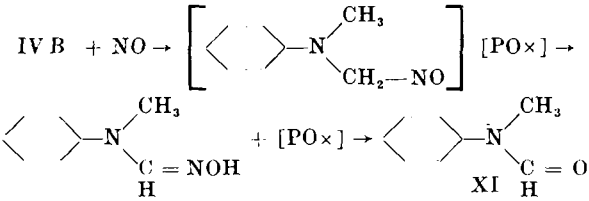






Die Reduktion von XII wäre unter Mitwirkung des gleichzeitig gebildeten Formaldehyds bzw. des mit der Entstehung von XI verknüpften Hydroxylamins denkbar. Die Verbindung X könnte jedoch auch nach b) über die Stufen des Diazoniumsalzes → Azofarbstoff und anschließende Oxydation erfolgen[3, 4, 6]).

Eindeutig im Chemismus ist die Bildung von XI.



Das Radikal IVB reagiert mit Stickoxyd über die Nitrosoverbindung zum Amid der Hydroxamsäure, welche unter Hydrolyse in XI umgewandelt wird.

Wenn man die Mengen der isolierten Reaktionsprodukte einer orientierenden Bilanzbetrachtung zugrunde legt, so erkennt man, daß auch unter diesen abgeänderten Bedingungen die Radikalisierung der Seitenkette diejenige des Kerns übertrifft.

Aus den oben angegebenen Mengen an Reaktionsprodukten läßt sich weiter folgern: 1. daß sich das Stickoxyd mit Erfolg in die Konkurrenz mit dem Benzoxyl-Radikal II um das Radikal IV einschalten kann und 2., daß das Stickoxyd unter diesen Bedingungen dem Benzoxyl-Radikal in der abfangenden Wirkung um den Faktor 1,5 überlegen ist. Bereits aus dieser Tatsache läßt sich erkennen, daß die Durchgangsradikale nicht momentan im „Reaktionsknäuel" abreagieren, sondern eine endliche Lebensdauer besitzen müssen.

[6]) E. Bamberger, Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 508 (1897); **51**, 634 (1918).

Die Umsetzung unter Sauerstoff

Wie wir bereits in der ersten Abhandlung mitteilten, wird bei der Umsetzung von Dimethylanilin mit Dibenzoylperoxyd ziemlich genau und in lebhafter Reaktion ein Mol Sauerstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung ergab, daß außer den 8*) auch in Stickstoffatmosphäre gefundenen Reaktionsprodukten unter Sauerstoff mit Sicherheit noch folgende 4 Verbindungen entstehen: 1. Wasserstoffsuperoxyd, 2. Dimethylanilin-oxyd, 3. Anilin (Spuren), 4. sym. Diphenyl-dimethyl-harnstoff (in CCl_4).

Die Bildung des Dimethyl-anilin-oxyds hängt wohl ursächlich mit der Erzeugung des Wasserstoffsuperoxyds zusammen, welches unter den angewandten Reaktionsbedingungen und Konzentrationen der Reaktionspartner zu etwa 18% (bezogen auf den verbrauchten Sauerstoff) entsteht. Sein Nachweis kann als bindender Beweis für die Bildung von Sekundär-peroxyden gelten, deren Zustandekommen später im Zusammenhang erläutert werden soll.

Die Genese des oben an letzter Stelle genannten sym. Diphenyldimethyl-harnstoffs, der nur in Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel und unter Mitwirkung von Sauerstoff isoliert werden kann, kann damit erklärt werden, daß die Durchgangsradikale im Sinne einer „RH"-Reaktion reagieren können[7]).

$$R\times + CCl_4 \rightarrow RCl + \times CCl_3$$

Das Trichlormethyl-Radikal kann sich dann offensichtlich unter Mitwirkung von Sauerstoff über unbekannte Zwischenstufen in Phosgen umwandeln, welches dann mit Monomethylanilin zum sym. Dimethyl-diphenyl-harnstoff zusammentritt. Die Bildung dieses Reaktionsproduktes zeigt in durchsichtiger Weise die aktive Mitbeteiligung des Lösungsmittels am Reaktionsablauf und die beachtliche Reaktivität der Durchgangsradikale. Auch mit Chloroform als Lösungsmittel bilden sich immer erhebliche Mengen an Chlor-ion.

Als wir unter den gleichen Reaktionsbedingungen an Stelle von Dimethylanilin das Diäthylanilin der Einwirkung von Dibenzoylperoxyd unter Sauerstoff aussetzten, stellten wir fest, daß nur der 4. Teil an Sauerstoff in stark verzögerter Reaktion verbraucht wurde. Dies war für uns insofern überraschend, als sich die beiden tertiären Amine praktisch mit der gleichen Geschwindigkeit mit Dibenzoyl-peroxyd umsetzen[8]). Wir sehen in diesem Befund den Hinweis für eine starke sterische Behinderung, welche auf den Ablauf einer der Folgereaktionen einen maßgebenden Einfluß ausüben

*) 1. Unverbrauchtes Dimethyl-anilin, 2. Benzoesäure, 3. IX, 4. Monomethylanilin, 5. p-Benzoxyl-dimethylanilin, 6. Formaldehyd, 7. Kohlendioxyd, 8. Chlor-ion.

[7]) Breitenbach, Z. physik. Chem. (A) **187**, 175 (1940); Mh. Chemie **82**, 245 (1951).

[8]) Liebigs Ann. Chem. **573**, 38 (1951).

muß. Die Reaktionsprodukte Monoäthylanilin, Wasserstoffsuperoxyd, Acetaldehyd und absorbierter Sauerstoff stehen jeweils etwa im Verhältnis 1:1. Der Anteil an p-Benzoxyl-diäthylanilin (7,4 mMol) entspricht völlig der beim Dimethyl-anilin gefundenen Menge.

p-Dimethyl-toluidin haben wir ebenfalls sowohl unter Stickstoff als auch unter Sauerstoff mit Dibenzoyl-peroxyd reagieren lassen*). Aus einer größeren Zahl von Ansätzen unter Stickstoff, bei welchen das Verhältnis tertiäres Amin zu Dibenzoyl-peroxyd in den Grenzen 8:1 bis 2:1 variiert wurde, sollen für das Verhältnis 4:1 in Essigester als Lösungsmittel Art und Menge der Reaktionsprodukte beschrieben werden. Aus 300 mMol Dimethyl-p-toluidin und 75 mMol Dibenzoyl-peroxyd wurden gebildet: 131 mMol Benzoesäure (88%), 59 mMol N-Methyl-p-toluidin (14%). Daneben entsteht immer wieder eine kristallisierte Substanz vom Schmp. 149°—150° (0,5—1 g), mit deren Aufklärung wir noch beschäftigt sind. Berücksichtigt man noch die Menge an unverändertem tertiärem Amin (204 mMol), so lassen sich etwa 84% des Amins (als Abbauprodukt und unverändert) unterbringen. Über den Verbleib von rund 40 mVal. Oxydationsäquivalenten erhält man präparativ keinen Aufschluß. Erwartungsgemäß bildet sich auch Formaldehyd, der qualitativ nachgewiesen wurde.

Auch das reagierende System des N-Dimethyl-p-toluidins (260 mMol) mit Dibenzoyl-peroxyd (50 mMol) in $CHCl_3$ nimmt lebhaft Sauerstoff auf. Es werden bis zu 138 mMol Sauerstoff absorbiert. Als Reaktionsprodukte wurden isoliert: Wasserstoffsuperoxyd (5 mMol), Formaldehyd (25 mMol), Chlor-ionen (1,6 mMol), Benzoesäure (85 mMol = 85%), N-Methyl-p-toluidin (101 mMol = 39%), unverändertes N-Dimethyl-p-toluidin (52 mMol = 20%). Daneben fällt noch ein Gemisch unbekannter Basen in einer Menge von 27% des N-Dimethyl-p-toluidins an. Damit wären 87% des eingesetzten tertiären Amins wieder erfaßt. Von den eingebrachten 596 Oxydationsäquivalenten (124 mMol Sauerstoff und 50 mMol Dibenzoyl-peroxyd) lassen sich nur rund 30% für die Bildung von N-Methyl-p-toluidin und Wasserstoffsuperoxyd unterbringen. Dies bedeutet, daß noch erhebliche Mengen an Sauerstoff in einer bis jetzt noch unbekannten Weise verbraucht werden. Auch unter Sauerstoff bildet sich die oben erwähnte Substanz vom Schmp. 148° in geringem Umfang. Primäres Amin (Toluidin) konnte wegen seiner geringen Menge weder in Substanz noch als Derivat isoliert werden.

Zu einem vertieften Einblick in den Chemismus führte die Umsetzung von Dibenzoyl-peroxyd mit Dimethyl-mesidin in Gegenwart von Sauerstoff. Obwohl das sterisch behinderte Dimethylmesidin unter Stickstoff und Sauerstoff nur relativ langsam mit

*) Diese Untersuchungen wurden von Herrn A. Gross durchgeführt.

Dibenzoyl-peroxyd reagiert, absorbiert es lebhaft etwa 2 Mol Sauerstoff (bezogen auf Dibenzoyl-peroxyd). Bei der Aufarbeitung erhält man neben unverbrauchtem Dimethyl-mesidin unter völliger Entalkylierung Form-mesidid (18 mMol) und Mesidin (30 mMol); daneben noch Formaldehyd (22 mMol), Wasserstoffsuperoxyd (9,4 mMol) und Chlor-ion (5 mMol). Monomethyl-mesidin bildet sich je nach den Reaktionsbedingungen in wechselnder Menge. Nach vorläufigen Befunden tritt das sekundäre Amin mit sinkender Temperatur auf Kosten des primären Amins zusehens in den Vordergrund. (Bei 0° und in Gegenwart von Pyridin läßt sich z. B. überhaupt kein primäres Amin mehr nachweisen.) Dieser Umstand sowie die Tatsache der ungewöhnlich hohen Sauerstoffaufnahme weist Dimethylmesidin eine interessante Sonderstellung zu. Diese wird schon dadurch offenbar, daß bei der Umsetzung von molaren Mengen Dimethylmesidin mit Dibenzoyl-peroxyd unter Sauerstoff (jodometrisch verfolgt) keine Umsetzung einzutreten scheint. Im Gegenteil, der Oxydationswert der reagierenden Lösungen steigt langsam bei schneller Zugabe des gelösten Dibenzoyl-peroxyds auf 109% an.

Darüber unterrichtet die Tab. 1, die der Diplomarbeit von Herrn H. Junkermann entnommen ist.

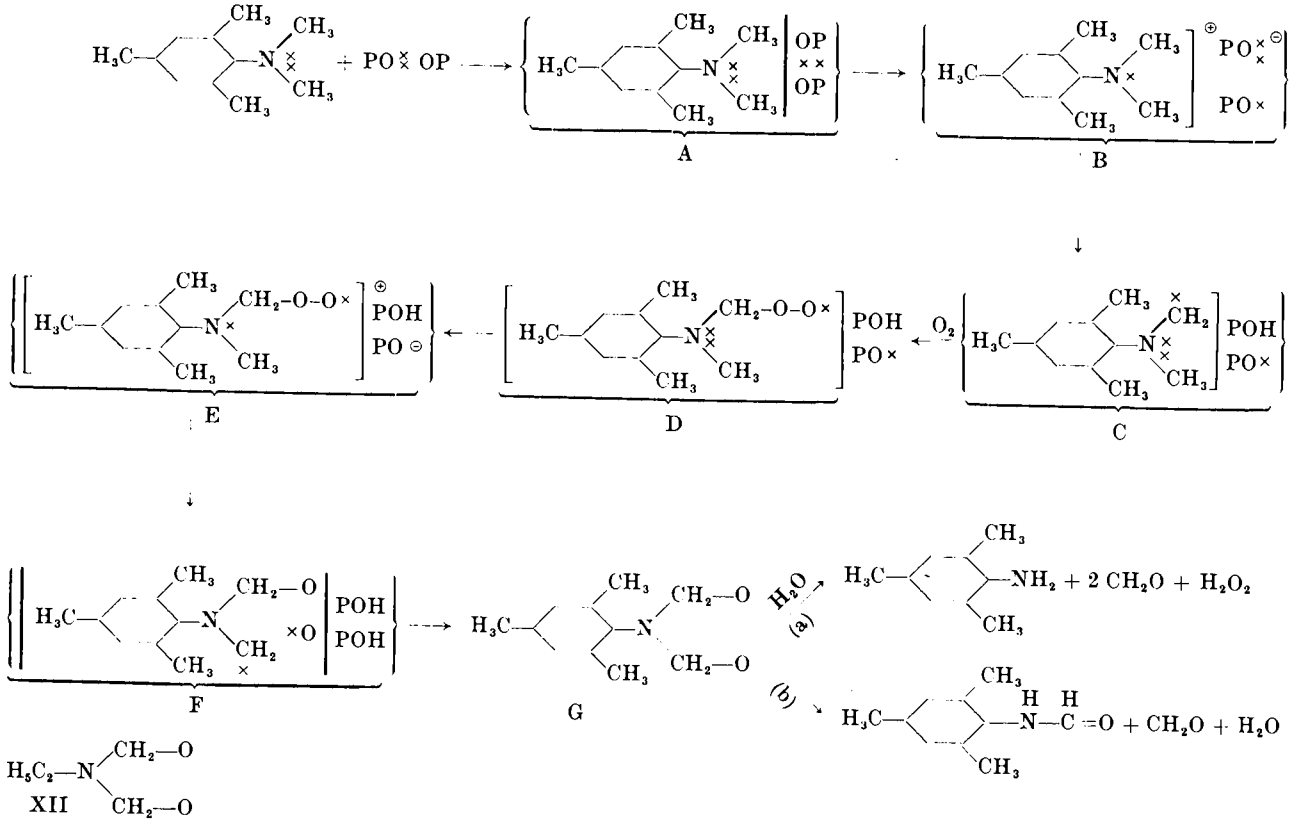
Zu 0,04 Mol Dimethylmesidin in 80 ccm Chloroform und 20 ccm Pyridin gelöst, wird eine Lösung von 0,02 Mol Dibenzoyl-peroxyd in 100 ccm Chloroform unter Sauerstoff bei 0° auf einmal zugegeben. Die Sauerstoffaufnahme betrug nach 4 Stunden etwa 50 ccm.

Tab. 1

Zeit in Minuten	% unzersetztes Peroxyd jodometrisch	Benzoesäure acidimetrisch
30	103,5	5,5
60	104,6	6,4
90	105,8	(4,4)
120	107,0	5,1
180	107,2	5,0
240	108,9	6,5

Dieser Befund kann als Beweis dafür gelten, daß das Dibenzoyl-peroxyd selbst wohl verbraucht wird, daß sich aber bei der Autoxydation ein neues, insbesondere gegen Amine beständigeres Sekundärperoxyd gebildet hat.

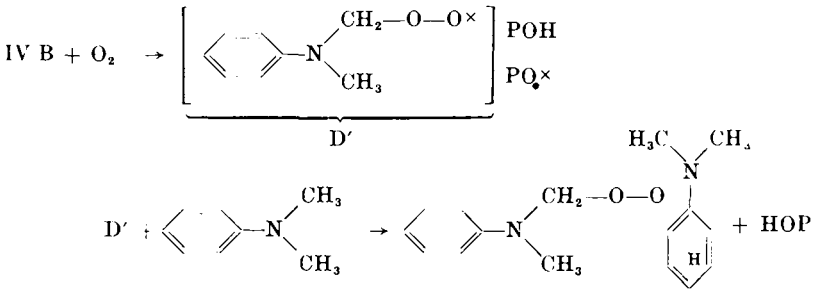
Das präparative Ergebnis — nämlich die völlige Entalkylierung in Gegenwart eines großen Überschusses an Dimethylmesidin — läßt sich nur so deuten, daß sich das tertiäre Amin mit Dibenzoyl-peroxyd in einer Reaktion 2. Ordnung zu einem Addukt A vereinigt, in welchem sich der Elektronenübergang vom Amin-Stickstoff zum Peroxyd vollzieht (B). Unter Ablösung eines Protons


A
B
C
D
E
F
G
XII
(a)
(b)
H_2O
O_2
$+ 2\,CH_2O + H_2O_2$
$+ CH_2O + H_2O$

– beim Dimethylmesidin reagiert wegen der Substitution in 2,4,6-Stellung nur die Seitenkette — bildet sich C (= IVB), in welchem es aber in Gegenwart von Sauerstoff nicht zu der an sich naheliegenden unmittelbaren Vereinigung der beiden Durchgangsradikale kommt. Diese verharren vielmehr eine endliche Zeitspanne im Radikalzustand, so daß der Sauerstoff (bzw. das Stickoxyd) die Möglichkeit hat, mit dem Kohlenstoffradikal unter Bildung eines sekundären Peroxyd-radikals (D) zu reagieren. Im Hinblick auf die völlige Entalyklierung des Dimethylmesidins ist es naheliegend, einen nochmaligen innermolekularen Elektronenübergang anzunehmen (E), der von der Abspaltung eines Protons aus der 2. Methylgruppe begleitet ist (F). Das Ergebnis ist dann ein cyclisches Peroxyd (G)*), welches, wie der Versuch zeigt, gegen die Einwirkung weiteren tertiären Amins beständig sein muß. Von hier aus führt die Hydrolyse entweder zur Abspaltung von Formaldehyd und Wasserstoffsuperoxyd (a) bzw. unter gleichzeitiger Disproportionierung zum Formyl-mesidid (b)**).

Diese Deutung, die durch die völlige Entalkylierung des Dimethylmesidins zum primären Amin gefordert wird, erhält eine entscheidende Stütze durch die Befunde von C. v. Girsewald und H. Siegens[9]), nach deren Beobachtungen sich Wasserstoffsuperoxyd, Formaldehyd und Äthylamin zum cyclischen Peroxyd (XII) vereinigen. Eigenschaften und Reaktionsverhalten stehen mit der vorgeschlagenen Formulierung in guter Übereinstimmung.

Diese Reaktionsweise, welche zur Abspaltung von 2 Methylgruppen führt, scheint vorläufig eine Domäne des resonanzgestörten Dimethyl-mesidins zu sein. Fehlt die sterische Behinderung der Dimethylaminogruppe, so reagiert der autoxydierte Verband der Durchgangsradikale (IV) zwischenmolekular ab. Nur so ist die ganz



*) Mit der Isolierung und Synthese dieses Sekundär-Peroxyds sind wir z. Z. beschäftigt.

**) Es erscheint nicht ausgeschlossen, daß das Formyl-mesidin aus Mesidin und Formaldehyd nach Leukart-Wallach gebildet wird.

[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 492 (1921).

bevorzugte Mono-Entalkylierung bei den nicht resonanzgestörten tertiären Aminen zu verstehen.

Die valenzmäßig abgesättigten Peroxyde der sterisch nicht behinderten tertiären Amine sind offensichtlich außerordentlich labil; denn bereits durch Einwirkung von Wasser werden Formaldehyd und Wasserstoffsuperoxyd abgespalten.

Nachdem uns das Studium der Einwirkung von Dibenzoylperoxyd auf Dimethyl-mesidin in Gegenwart von Sauerstoff so wertvolle Einblicke in den Chemismus eröffnet hatte, untersuchten wir das Verhalten dieser Reaktionspartner unter Stickstoff*).

Bei einem Einsatz von 20 g Dimethyl-mesidin (123 mMol) und 6,05 g (25 mMol) Dibenzoylperoxyd in insgesamt 200 ccm Chloroform wurden die erwarteten Reaktionsprodukte in folgenden Mengen gefunden: 32,5 mMol Formaldehyd, 9,3 mMol Chlor-ionen, 30 mMol Monomethyl-mesidin, 51% unverändertes Dimethyl-mesidin sowie 69% freie Benzoesäure**). Mesidin, welches unter Sauerstoff das Hauptprodukt darstellen kann, konnte analytisch (z. B. als Azofarbstoff mit β-Naphthol) nicht nachgewiesen werden.

Dies bedeutet nichts anderes, als daß im Verband der Durchgangsradikale IVB sich die beiden Radikal-Rümpfe zur Verbindung V vereinigen, welche insbesondere in Gegenwart von Säure leicht in das Monomethyl-Derivat, Formaldehyd und Benzoesäure zerfällt. Für die Richtigkeit unserer Anschauung spricht die Äquivalenz, die zwischen Formaldehyd und N-Methyl-mesidin besteht.

Wiederum andersartig verhält sich das mit Dibenzoyl-peroxyd spontan reagierende Tetramethyl-m-phenylendiamin in Gegenwart von Sauerstoff. Dieses ditertiäre Amin reagiert auch unter Sauerstoff unvermindert rasch ab und zwar — was wir schon vermutet hatten — ohne daß Sauerstoff chemisch gebunden wird. Dies bedeutet also, daß durch den Einbau einer 2. tertiären Aminogruppe die Lebensdauer des Primär-Verbandes der Durchgangsradikale so verkürzt wird, daß sich die Molekülrümpfe II und III so schnell miteinander vereinigen, daß die Sauerstoffmolekel keine Gelegenheit zum Eingreifen hat. Die Ursache für die bemerkenswerte Reaktivitätssteigerung von II und III dürfte in der besonderen Labilisierung des in o- und p-Stellung zu den beiden tertiären Gruppen stehenden H-Atoms zu sehen sein. Mit dieser Vermutung steht im Einklang, daß sich in relativ guter Ausbeute ein benzoxyliertes Tetramethyl-m-phenylendiamin isolieren läßt.

Neben geringen Anteilen an Chlorion läßt sich noch eine geringe Menge an Formaldehyd nachweisen. Dies beweist, daß auch beim Tetramethyl-m-phenylendiamin die Seitenkette in bekannter Weise oxydativ verändert wird.

*) Von Herrn A. Gross untersucht.

**) In einem anderen Versuch wurden 89% Benzoesäure isoliert.

Die Umsetzung in Gegenwart von p-Chinon

Bereits Schmidlin wandte das p-Chinon zum Nachweis von Triphenylmethyl an. Es war deshalb naheliegend, diesen Stoff auch zum Nachweis unserer Durchgangsradikale heranzuziehen. Es wurde daher einem Ansatz der oben angegebenen Konzentration an Dimethylanilin und Peroxyd 0,1 Mol p-Chinon zugesetzt. Die Aufarbeitung ergibt, daß das p-Chinon ganz überwiegend zu Hydrochinon reduziert wird. Daneben lassen sich noch die folgenden Produkte isolieren: Benzoesäure, Monomethylanilin, p,p'-Tetramethyl-diamino-diphenylmethan (IX), p-Benzoxyl-dimethylanilin und Formaldehyd. Wir schlagen für den Ablauf der Reaktion eine Deutung vor, welche sich eng an den Chemismus der Autoxydation unseres Systems anlehnt. Es kann leicht gezeigt werden, daß die Zersetzung des Dibenzoyl-peroxyds, gemessen am Umfang der gebildeten Benzoesäure, merklich langsamer in Gegenwart von p-Chinon abläuft.

Ins einzelne gehende Aussagen, die sich auf eine Bilanzbetrachtung stützen, sollen nicht gemacht werden, da offensichtlich die entstehenden Umsetzungsprodukte wie Formaldehyd und vielleicht auch Monomethylanilin unter den angewandten Aufarbeitsbedingungen p-Chinon in sekundärer Reaktion zu Hydrochinon reduzieren können. Dieses entsteht auch zu etwa 90%.

Die von uns vorgeschlagene Deutung des Chemismus der Umsetzung von tertiärem Amin mit Dibenzoyl-peroxyd führt also über folgende Etappen: 1. Adduktbildung, 2. Elektronenübergang und Bildung eines Primärverbandes der Durchgangsradikale, 3. Ablösung eines Protons aus dem Kation des Aminiumsalzes und Bildung eines C-Radikals, 4. Einbau von Sauerstoff, Stickoxyd bzw. p-Chinon zu Sekundärprodukten, 5. der Verband der ursprünglichen oder bereits abgewandelten Durchgangsradikale 2,3,4 reagiert als kinetische Einheit mit anderen Reaktionspartnern (tertiäres Amin oder Lösungsmittel) ab. Mit Hilfe dieser Vorstellung gelingt es auch Dimerisierungsvorgänge kinetisch plausibel zu machen.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von Dimethylanilin mit Peroxyd

1. Unter Stickstoff

In einem Literkolben mit Anschützaufsatz werden 30 g (0,25 Mol) frisch destilliertes Dimethylanilin in 150 ccm Chloroform unter Stickstoff mit einer Lösung von 12,1 g (0,05 Mol) Dibenzoyl-peroxyd in 200 ccm reinem Chloroform im Laufe von 4 Stunden so langsam zugetropft, daß keine merkliche Wärmetönung auftritt. Die Reaktionslösung färbt sich allmählich braun und war gegen

Ende der Reaktion tiefdunkel gefärbt. Das zugefügte Dibenzoyl-peroxyd war nach dieser Zeit quantitativ verbraucht.

Nach einer größeren Zahl von Vorversuchen hat sich folgender Aufarbeitungsgang bewährt: Zunächst wurde die Reaktionslösung mit 300 ccm dest. Wasser kräftig durchgeschüttelt. Die organische Phase A wurde abgetrennt und die wäßrige Phase B wiederholt mit Chloroform ausgeschüttet. In B befanden sich Formaldehyd und Chlor-ion, welche jeweils in aliquoten Teilen quantitativ bestimmt wurden. Es wurden nach Volhard 0,476 g = 13,2 mMol Chlor-ionen und mit Wasserstoffsuperoxyd-Alkalilauge 0,517 g = 17,3 mMol Formaldehyd gefunden.

Die organische Lösung A wurde zur Entfernung der gebildeten Benzoesäure wiederholt mit 2n-Natronlauge ausgeschüttelt. Die wäßrig alkalischen Anteile wurden anschließend vereinigt, filtriert und angesäuert. Die ausgefallene Benzoesäure wurde in Äther aufgenommen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann zur Trockene gedampft. Die Benzoesäure wird gravimetrisch bestimmt. Es wurden 11 g gefunden.

Die von sauren Anteilen befreite Chloroformlösung wurde durch wiederholtes Ausschütteln mit dest. Wasser von Alkali befreit. Das Lösungsmittel wird auf dem Wasserbad abdestilliert und ein Gemisch von im wesentlichen Mono- und Di-methylanilin mit Wasserdampf abgeblasen. Aus dem Wasserdampfdestillat konnten mit Äther 22 g Anilinbasen abgetrennt werden. Zur Isolierung des Monomethylanilins wurde das Basengemisch mit 20 g Essigsäureanhydrid 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die sinngemäße Aufarbeitung führt zur Abtrennung von 18,5 g Dimethylanilin und einem kristallisierten Produkt, welches sich auf Grund seines Schmelz- und Mischschmelzpunktes als N-Methylacetanilid erwies.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde erneut in Chloroform aufgenommen, die Lösung getrocknet und zur Klärung durch eine kurze Al_2O_3-Säule geschickt. Anschließend wurde das Lösungsmittel verdampft und der hochviskose Rückstand bei 3 Torr i. V. destilliert. Es wurden 3 Fraktionen aufgefangen: a) 2 g zwischen 130—134° als gelbes Öl, b) 3 g bis 174° als hellrotes Öl, das nach längerem Stehen gut durchkristallisiert, c) 3 g bis 250° als dunkles Öl, das nur geringe Kristallisationstendenz zeigt. Der Rückstand (1,5 g) war verkohlt.

Die ölige Fraktion a) läßt sich auch bei Atmosphärendruck unzersetzt destillieren. Sdp. 210°. Das Öl neigt jedoch stark zur Autoxydation unter Dunkelfärbung und gibt seinen labilen Charakter durch eine Reihe von Farbreaktionen zu erkennen: mit Ferrichlorid kirschrot, mit Silbernitrat blauviolett, mit p-Chinon kirschrot und mit Chloranil blaugrün. In methylalkoholischer Lösung läßt sich ein Pikrat darstellen, das bei 156° schmilzt. Wir vermuten, daß es sich um das Pikrat des o-Methoxy-dimethylanilins handelt, dessen Pikrat laut Literatur bei 157° schmelzen soll. Über den Chemismus, der zur Bildung dieser Verbindung führt, können wir uns vorläufig kein rechtes Bild machen. Es ist denkbar, daß Formaldehyd unter Substitution und anschließender Reduktion in die o-Stellung eintritt.

$C_{15}H_{16}O_8N_4$ (380,2) Ber. C 47,36 H 4,21 N 14,73 O 33,68
Gef. » 48,06, 47,98 » 4,46, 4,42 » 15,55, 15,69 » 31,72, 31,81

Die kristallisierten Anteil der Fraktion b) wurden scharf abgesaugt und das Rohprodukt auf Ton abgepreßt. Das Filtrat war ein hellrotes Öl (etwa 1 g) von basischem Charakter. Es löst sich völlig in verd. Salzsäure und reduziert bereits in der Kälte eine methylalkoholische Lösung von Silbernitrat. Es läßt sich bei Atmosphärendruck nicht destillieren und bildet auch kein Pikrat. Seine Identifizierung ist nicht gelungen.

Die auf Ton abgepreßten Kristalle lassen sich aus niedrig siedendem Petroläther gut umkristallisieren und schmelzen bei 158°. Ein Mischschmp. mit

p-Benzoxyl-dimethylanilin ergab keine Depression. Die Ausbeute beträgt 1,8 g = 7,4 mMol.

Die Fraktion c wurde ebenfalls abgesaugt und der kristalline Anteil auf Ton abgepreßt. Das ölige dunkle Filtrat (1,5 g) zeigte im Wesentlichen die gleichen Eigenschaften wie das der Fraktion b und war nur viskoser. Die abgepreßten Kristalle ließen sich aus Methanol umkristallisieren. Der Schmp. der farblosen Blättchen war aber unscharf und lag zwischen 69 und 75°. Ihre methylalkoholische Lösung wird auf Zusatz von Silbernitrat bzw. Bromwasser spontan tiefblau, Chloranil liefert im Chloroform eine blaugrüne Färbung, die mit Tetrachloro-chinon nocht vertieft ausfällt. Das Pikrat dieser Substanz schmilzt bereits nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol scharf bei 175°. Es wurde mit halbkonz. Salzsäure zerlegt, die ausgeschiedene Pikrinsäure durch Extraktion mit Chloroform entfernt und das salzsaure Salz durch Zusatz von Natronlauge in die freie Base übergeführt. Diese läßt sich mit Äther ausschütteln und isolieren. Erneutes Umkristallisieren aus Methanol führt zu einer Substanz mit einem recht scharfen Schmp. bei 89—90°. Ein Mischschmp. mit Tetramethyl-diamino-diphenylmethan ergab keine Depression.

$C_{17}H_{22}N_2$ (254,2)	Ber.	C 80,31	H 8,66	N 11,02
	Gef.	» 80,15	» 8,72	» 11,23

2. Umsetzung unter Stickoxyd

In den mittleren Tubus eines 2-l-Dreihalskolbens wird ein Vibromischer gasdicht eingeführt und in die seitlichen Ansätze ein Tropftricher bzw. ein Gaseinleitungsrohr eingesetzt. Dieser so vorbereitete Kolben wurde mit 30 g Dimethylanilin in 150 ccm Chloroform beschickt. Durch öfteres Evakuieren und Durchspülen mit reinem Stickstoff wurde der Sauerstoff entfernt und schließlich über einen Dreiweghahn und 2 vorgeschaltete Waschflaschen mit einem Stickoxyd-Kipp verbunden. Die flüssige Phase wird kräftig im Gasraum versprüht und eine Lösung von 12,1 g Dibenzoyl-peroxyd in 200 ccm Chloroform langsam zugetropft. Bereits nach den ersten zugesetzten Anteilen setzt eine kontinuierliche Gasaufnahme ein. Die Lösung färbt sich nur langsam dunkler, wird zwischendurch grün und ist nach etwa 4 Stunden rotbraun gefärbt. Die Gasaufnahme kommt bald nach Beendigung des Zusatzes der Peroxydlösung zum Stillstand. Hierauf wird überschüssiges NO aus dem Gasraum durch Stickstoff verdrängt und dann aufgearbeitet.

Die Reaktionslösung wird zunächst mit 300 ccm Wasser ausgeschüttelt. In der wäßrigen Phase befinden sich 0,07 g Chlor-ion und 0,75 g Formaldehyd. Salpetrige Säure, Salpetersäure sowie Diazoniumnitrat ließen sich nicht nachweisen. Nach der Entfernung aller in Wasser leicht löslichen Komponenten wird durch wiederholtes Ausschütteln mit 2n-Natronlauge die Benzoesäure entfernt (11.5 g). Die von sauren Anteilen befreite Chloroformlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel auf dem Wasserbad weitgehend abdestilliert. Aus dem Rückstand scheiden sich beim Stehen über Nacht Kristalle ab, die sich leicht abtrennen lassen. Die Substanz (2,5 g) wird aus wenig Chloroform und viel Alkohol umkristallisiert. Die hellgelben Blättchen schmelzen bei 233° u. Z. Sie lösen sich wie p,p'-Azoxy-dimethylanilin in verd. Schwefelsäure mit brauner Farbe und liefern, mit Zinn und Salzsäure reduziert, p-Amino-dimethylanilin.

Das von p,p'-Azoxy-dimethylanilin abgetrennte Öl wurde bei 15 Torr destilliert. Zwischen 110—145° gehen 21 g eines schwach gelb gefärbten Öles über. Dieses wird mit 20 g Essigsäureanhydrid 2 Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend wieder fraktioniert. Als Destillationsrückstand bleibt ein Öl (1,5 g) zurück, welches rasch durchkristallisiert und sich als N-methyl-acetanilid erweist. Dem zwischen 180—245° übergegangenen Destillat wird das Dimethyl-

anilin mit 2n-Salzsäure entzogen und die nicht basischen Anteile ausgeäthert. Man erhält auf diese Weise ein Öl (2 g), welches bei 243° siedet und N-Methylformanilid darstellt. Bei der Verseifung mit alkoholischem Kali erhält man Monomethylanilin, welches als Acetylderivat identifiziert wurde, sowie Ameisensäure, die sich durch die Reduktion des Silber-ions verrät.

Der nach der Abtrennung des zwischen 110—145° übergehenden Öls verbleibende Rückstand wird anschließend bei 3 Torr destilliert. Zwischen 130 bis 250° gehen ohne Haltepunkt 7 g eines anfangs hellroten und später dunklen Öls über, aus welchem sich nach längerem Stehen wenig an kristallisiertem p-Benzoxyl-dimethylanilin abscheiden. Die Hauptmenge ist jedoch ein Harz, aus welchem sich keine einheitlichen Produkte herausarbeiten ließen. Der Destillationsrückstand war dunkel gefärbt und wog 2 g.

3. Umsetzung unter Sauerstoff

Die Umsetzung wurde in der unter 2. beschriebenen Apparatur durchgeführt. Zu einer Lösung von 30 g Dimethylanilin und 150 ccm Chloroform wurde in einer Sauerstoffatmosphäre eine Lösung von 12,1 g Dibenzoyl-peroxyd in 200 ccm Chloroform im Laufe von 4 Stunden zugesetzt. Nach $4^1/_2$ Stunden betrug die Sauerstoffaufnahme 1300 ccm (etwa $^1/_{20}$ Mol). Die Reaktionslösung färbt sich allmählich braun und ist gegen Schluß tiefdunkel gefärbt. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 1. bereits beschrieben. Es wurden auch unter Sauerstoff die dort beschriebenen Reaktionsprodukte in fast gleicher Ausbeute wiedergefunden. In dem wäßrigen Auszug, der unmittelbar nach beendeter Sauerstoffaufnahme gewonnen worden war, wurde Wasserstoffsuperoxyd bestimmt. Bei 3 Ansätzen betrug seine Menge 0,27, 0,32 bzw. 0,28 g (etwa 10 mMol).

In dem mit Wasserdampf übergehenden Amingemisch lassen sich Spuren von Anilin als Isonitril (Geruch) und mit Chlorkalk nachweisen. Mit Phenyl-senföl erhält man jedoch der geringen Menge wegen kein definiertes Umsetzungsprodukt.

Führt man die Umsetzung in CCl_4 durch, so ändert sich an den oben beschriebenen Reaktionsprodukten auch quantitativ praktisch nichts. Nur die Menge an Chlor hat sich deutlich erhöht (1,32 g Chlor-ionen = 36 mMol, nach Volhard bestimmt). Als ein für CCl_4 als Lösungsmittel typisches Reaktionsprodukt geht bei 130—170°/3 eine neutrale Fraktion über, welche durchkristallisiert und nach dem Umkristallisieren aus Petroläther bei 122° schmilzt. Mit synthetischem, sym. Diphenyl-dimethyl-harnstoff tritt keine Depression ein.

$C_{15}H_{16}ON_2$ (240,2)	Ber.	C 75,00	H 6,66	N 11,67	O 6,66
	Gef.	» 74,94, 74,73	» 7,02, 7,04	» 11,37, 11,28	» 6,99, 6,87

Umsetzung von Diäthylanilin mit Dibenzoyl-peroxyd unter Sauerstoff

37 g = 0,25 Mol Diäthylanilin wurden in der oben beschriebenen Apparatur mit 12,1 g Dibenzoyl-peroxyd in Chloroform und unter Sauerstoff umgesetzt. Die Sauerstoffaufnahme kommt erst nach 15 Min. langsam in Gang. Nach 4-stündiger Reaktionsdauer waren erst insgesamt 310 ccm (13 mMol) Sauerstoff absorbiert worden. Das eingesetzte Dibenzoyl-peroxyd war dabei quantitativ zersetzt. Die präparative Aufarbeitung verlief analog, wie beim Dimethylanilin bereits beschrieben wurde. Im wäßrigen Auszug wurden jodometrisch 0,407 g Wasserstoffsuperoxyd (12 mMol) und 0,567 g = 13 mMol Acetaldehyd (mit Wasserstoffsuperoxyd und Lauge) gefunden. Die Ausbeute an Benzoesäure betrug 11,4 g. Durch Wasserdampfdestillation lassen sich 29 g Anilinbasen abtrennen, in welchen sich kein freies Anilin, wohl aber 9 mMol Monoäthylanilin (als Monoäthyl-acetanilid bestimmt) befinden.

Aus dem Rückstand der Wasserdampfdestillation lassen sich bei 195°/3 4 g eines braunen viskosen Öles herausdestillieren, welches bei längerem Stehen teilweise kristallisiert (2 g). Die Kristalle wurden abgetrennt, auf Ton abgepreßt

und 2-mal aus Petroläther umkristallisiert. Die Substanz schmilzt scharf bei 122°. Die Analyse spricht für p-Benzoxyl-diäthylanilin.

$C_{17}H_{19}O_2N$ (269,2) Ber. C 75,83 H 7,06 N 5,20
Gef. » 74,80, 75,06 » 6,92, 7,16 » 5,57, 5,39

Aus den als Hauptprodukt entstehenden harzigen Anteilen lassen sich keine weiteren einheitlichen Substanzen abtrennen.

Umsetzung von p-Dimethyl-toluidin mit Dibenzoyl-peroxyd unter Stickstoff

40,5 g p-Dimethyl-toluidin und 50 ccm Essigsäure-äthylester wurden in der oben beschriebenen Weise mit einer Lösung von 18 g Dibenzoyl-peroxyd in 150 ccm Essigsäure-äthylester unter Durchleiten von Stickstoff zugetropft. Durch Außenkühlung mit Wasser wurde die Temperatur immer unter 30° gehalten. Nach Stehen über Nacht wurde die Reaktionslösung 3-mal mit Wasser ausgeschüttelt und qualitativ Formaldehyd festgestellt. Mit 2n-Natronlauge wird die Benzoesäure, mit etwa 200 ccm 2n-Salzsäure und anschließend 70 ccm 5n-Salzsäure werden die Basen ausgeschüttelt. Aus der salzsauren Lösung wurden unter Eiskühlung mit 30-proc. Natronlauge die Basen in Freiheit gesetzt, diese in Äther aufgenommen und nach dem Abdampfen des Äthers einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Die wasserdampfflüchtigen Amine (34,5g) wurden mit 30 ccm Essigsäureanhydrid 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und in sinngemäßer Weise auf tertiäres Amin und Acetylierungsprodukt aufgearbeitet. Neben 27,5 g unverändertem tertiärem Amin wurden 7,1 g N-Methyl-acet-p-toluidid erhalten (Schmp. roh 80°, nach Umkrist. aus Petroläther 81°. Lit. 83°).

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation (1 g) wird abgetrennt und mit Methanol verrieben. Je nach den Umständen kristallisiert bereits nach kurzer Zeit ein Produkt aus, das nach Umkristallisieren aus Methanol bei 149° schmilzt.

$C_{18}H_{24}N_2$ (268) Ber. C 80,6 H 8,9 N 10,4 Molgew. (Rast)
Gef. » 80,7 » 8,8 » 10,5 252 270

Die Verbindung enthält keinen aktiven Wasserstoff (nach Zerewitinoff) und läßt sich aus Essigsäureanhydrid unverändert umkristallisieren.

Das Ergebnis von 7 z. T. hinsichtlich der Konzentration der Reaktionspartner veränderter Ansätze ist in Tab. 2 niedergelegt.

Tab. 2

Verhältnis Amin:POOP	Benzoesäure	N-Methyl-acet-p-toluidid	tert. Amin zurückgew.	in % gef. Amine
13,5:6,0 (4:1)	4,6 g (75%)	2,5 g (15,5%)	8,1 g (61%)	77
13,5:6,0 (4:1)	5,3 g (87%)	2,9 g (19,0%)	7,6 g (57%)	78
13,5:6,0 (4:1)	5,3 g (87%)	2,5 g (15,5%)	6,6 g (49%)	—
40,5:18,0 (4:1)	16,0 g (88%)	7,1 g (14,3%)	27,5 g (68%)	84,8
13,5:3,0 (8:1)	2,5 g (82%)	2,9 g (19%)	9,1 g (67%)	86
13,5:9,0 (2,6:1)	7,9 g (86%)	4,5 g (27,5%)	6,8 g (51%)	78
13,5:12,1 (2:1)	10,7 g (88%)	4,8 g (29%)	5,2 g (39%)	—

Tab.

O_2	H_2O_2	OCH_2	Chlor-ion
3,33 l (138 mM)	—	—	—
2,75 l (115 mM)	0,208 g (6,12 mM)	0,642 g (21,3 mM)	0,054 g (1,5 mM)
2,87 l (120 mM)	0,174 g (5,1 mM)	0,742 g (24,7 mM)	0,063 g (1,76 mM)
2,980 l (124 mM)	0,160 g (4,7 mM)	0,754 g (25,1 mM)	0,056 g (1,58 mM)

Umsetzung von Dimethyl-p-toluidin mit Dibenzoyl-peroxyd unter Sauerstoff

35 g Dimethyl-p-toluidin werden in 150 ccm Chloroform gelöst und in der oben beschriebenen Apparatur tropfenweise mit 12,1 g Dibenzoyl-peroxyd in 200 ccm Chloroform versetzt. Schon nach den ersten Tropfen beginnt unter Rotfärbung und Erwärmung eine lebhafte Sauerstoffaufnahme. Bereits nach 30 Min. ist 1 l und nach 60 Min. der 2. l Sauerstoff verbraucht. Mit fortschreitender Reaktion wird die Absorption zusehends langsamer und hört schließlich ganz auf. Die Reaktionsdauer betrug 5 Stunden, die Temperatur stieg nie über 35°.

Nach beendeter Sauerstoffaufnahme wird die tiefdunkelrote Chloroformlösung 3-mal mit 80 ccm Wasser durchgeschüttelt, in einen 250 ccm Meßkolben gebracht und in aliquoten Teilen Wasserstoffsuperoxyd, Formaldehyd und Chlor-ion bestimmt.

Zur Entfernung der Basen wird die Chloroformlösung 2-mal mit 50 ccm 5n-Salzsäure, einmal mit 50 ccm 10n-Salzsäure und schließlich 4-mal mit je 50 ccm Wasser durchgeschüttelt. Der tiefdunkle wäßrige Auszug wird vorsichtig unter Eiskühlung mit 40 ccm Natronlauge alkalisch gemacht und das braunrote Öl in Äther aufgenommen. Nach dem Verjagen des Äthers wird das Basengemisch der Wasserdampfdestillation unterworfen. Die übergegangenen Basen werden isoliert, mit 25 ccm Essigsäureanhydrid 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum destilliert. Nach einem Vorlauf von unverändertem Acetanhydrid geht zwischen 110 und 115°/15 unverändertes Dimethyl-p-toluidin über. Erst bei einer Innentemperatur von 150° beginnt das Monomethyl-N-acet-toluidid überzugehen. Die Destillation wird abgebrochen und der Kolbeninhalt noch warm ausgegossen. Er erstarrt beim Erkalten zu einem Kristallkuchen.

Der Destillationsrückstand der Wasserdampfdestillation stellt ein zähes, rotes Harz dar. Mit wenig Methanol durchgearbeitet, scheidet sich im allgemeinen eine geringe Menge des oben beschriebenen Stoffes vom Schmp. 146—148° ab. Andere einheitliche Substanzen konnten aus dem Wasserdampfrückstand nicht isoliert werden. Das Ergebnis von 4 Ansätzen ist in Tab. 3 zusammengefaßt.

Umsetzung von Dimethyl-mesidin mit Dibenzoyl-peroxyd unter Stickstoff

20 g Dimethyl-mesidin in 100 ccm Chloroform wurden unter Stickstoff und Rühren mit 6,05 g Dibenzoyl-peroxyd in 100 ccm Chloroform versetzt. Nach 5 Stunden wurde der Versuch abgebrochen und, wie beim Dimethyl-toluidin auf S. 189 beschrieben, aufgearbeitet. Die gefundenen Mengen sind bereits im theoretischen Teil niedergelegt. Es zeigte sich, daß die präparative Trennung von tertiärem und sekundärem Amin insofern nicht ganz einwandfrei ist, als bereits

3

$C_6H_5CO_2H$	N-Methyl-acet-p-toluidid	Unveränd. Amin	Rückst. d. Wasser-dampf-dest.	Summe der gef. Amine
11,8 g (97%)	8,5 g (20%)	8,3 g (24%)	27%	71%
10,0 g (82%)	13,9 g (33%)	8,4 g (24%)	31%	88%
11,4 g (94%)	—	—	23%	—
10,4 g (85%)	16,5 g (39,5%)	7,0 g (20%)	27%	87%

35 g Dimethyl-p-toluidin in 200 cm³ Chloroform mit 12,1 g Dibenzoyl-peroxyd in 150 cm³ Chloroform umgesetzt.

mit dem überschüssigen Essigsäureanhydrid bis zu 14% an tertiärem Amin mit überdestillieren können. Deshalb wurden zur Kontrolle die prozentischen Anteile des Basengemisches an primärem, sekundären und tertiärem Amin potentiometrisch ermittelt. Die Übereinstimmung mit den durch Acetylierung gewonnenen Werten war befriedigend. Trotz wiederholter Versuche gelang der Nachweis von Mesidin nicht.

Umsetzung von Dimethyl-mesidin mit Dibenzoyl-peroxyd unter Sauerstoff

40,7 g (0,25 Mol) Dimethyl-mesidin wurden mit 12,1 g (0,05 Mol) Dibenzoyl-peroxyd in der oben beschriebenen Weise unter Sauerstoff in Chloroform umgesetzt. Dabei kam bald eine kräftige Sauerstoffabsorption in Gang, welche erst nach etwa 6 Stunden beendet war (2550 ccm = 106 mMol). Die Reaktionslösung färbt sich dabei nur langsam dunkler. Die Aufarbeitung des wäßrigen Auszuges ergab 0,21 g = 5,7 mMol Chlor-ion, 0,32 g = 9,4 mMol H_2O_2 und 0,675 g = 22 mMol Formaldehyd. Das eingesetzte Dibenzoyl-peroxyd wurde praktisch quantitativ als Benzoesäure gefunden. Die von wasserlöslichen und sauren Anteilen befreite Reaktionslösung wurde eingedampft und der Rückstand bei 3 Torr destilliert. Die erste Fraktion (31 g) ging zwischen 70 und 120° über. Diese konnte in 26 g unverändertes Dimethyl-mesidin und 4 g = 29,6 mMol Mesidin (dieses wurde in das Acetylderivat überführt und mit einem synthetischen Produkt durch Mischschmp. verglichen) aufgeteilt werden. Potentiometrische Messungen weisen darauf hin, daß in den öligen Begleitsubstanzen auch N-methyl-acet-mesidid vorhanden ist. Als 2. Fraktion folgte zwischen 120—170° ein Öl (6 g), welches zum Teil durchkristallisierte. Die Substanz (3 g = 18 mMol) gab aus Benzol umkristallisiert mit Formyl-mesidid keine Schmelzpunktdepression.

$C_{10}H_{13}ON$ (163,1)	Ber.	C 73,62	H 7,98	N 8,58
	Gef.	» 74,09	» 8,24	» 8,81

Der harzige Destillationsrückstand wog 4 g.

Bilanzbetrachtung. Vorgegeben wurden 50 mMol Dibenzoyl-peroxyd, welche bei der Reaktion quantitativ verbraucht wurden. An Reaktionsprodukten entstanden: 30 mMol Mesidin und 18 mMol Formyl-mesidin. Dies entspricht einem Gesamtverbrauch von 48 mMol Dimethyl-mesidin. Diese beiden Reaktionsprodukte fordern die Bildung von 78 mMol Formaldehyd. Gefunden wurden jedoch nur 22 mMol. Zur Oxydation der fehlenden 56 mMol Formaldehyd zu

Kohlendioxyd sind 56 mMol Sauerstoff notwendig. An Wasserstoffsuperoxyd sollte die dem Mesidin äquivalente Menge gebildet werden = 30 mMol. Da nur 10 mMol gefunden wurden, beträgt die Differenz 20 mMol. Wenn man noch berücksichtigt, daß die 48 mMol Durchgangsradikale auch 48 mMol Sauerstoff binden, so beträgt der berechnete Gesamtverbrauch also 104 mMol Sauerstoff. Gefunden wurden etwa 105 mMol Sauerstoff.

Zur Bildung von 5 mMol Chlor-ion sind $^5/_3$ mMol Dibenzoyl-peroxyd notwendig*). Unter Berücksichtigung dieses Verbrauchs reagiert Dimethyl-mesidin (48 mMol) mit Dibenzoyl-peroxyd (47 mMol) genau im Verhältnis 1:1.

Umsetzung von Tetramethyl-m-phenylendiamin mit Dibenzoyl-peroxyd unter Sauerstoff

20,3 g = 0,125 Mol Tetramethyl-*m*-phenylendiamin werden unter den oben angegebenen Bedingungen mit 6 g = 25 mMol Dibenzoyl-peroxyd in Chloroform zur Reaktion gebracht. Schon die ersten Anteile der zugetropften Peroxydlösung bewirken eine spontane Dunkelfärbung, obwohl auch im weiteren Verlauf der Umsetzung kein Sauerstoff verbraucht wurde. Bei der präparativen Aufarbeitung werden neben geringen Mengen Chlor-ion 0,15 g Formaldehyd und 4,7 g freie Benzoesäure, aber kein Wasserstoffsuperoxyd gefunden. Die basischen Anteile der Reaktion werden bei 3 Torr destilliert. Die erste Fraktion (11 g) geht zwischen 95° und 120° über und besteht ganz überwiegend aus unverbrauchtem Tetramethyl-m-phenylendiamin. Die 2. Fraktion (5 g) folgt zwischen 120—180° und erstarrt zum Teil beim Stehen über Nacht. Der kristallisierte Anteil (2,5 g) wird abgesaugt, auf Ton abgepreßt und 2-mal aus heißem Methanol umkristallisiert. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 117°.

$C_{17}H_{20}O_2N_2$ (284,2)	Ber.	C 71,83	H 7,04	N 9,85
	Gef.	» 71,88	» 7,55	» 9,96

Aus dem getrennten hochsiedenden Öl konnten keine weiteren einheitlichen Verbindungen herausgearbeitet werden. Der Destillationsrückstand betrug 1 g.

Umsetzung von Dimethylanilin mit Dibenzoyl-peroxyd in Gegenwart von p-Chinon unter Sauerstoff

30 g Dimethylanilin wurden in der oben beschriebenen Apparatur in 150 ccm Chloroform gelöst und 10,8 g p-Chinon zugesetzt. Zu der rotviolett gefärbten Lösung (Chinhydronbildung zwischen p-Chinon und Dimethylanilin) wurden unter Sauerstoff unter kräftiger Versprühung im Laufe von 4 Stunden 12,1 g Dibenzoyl-peroxyd in 150 ccm Chloroform zugetropft. Es wurde kein Sauerstoff verbraucht. Die tiefdunkle Reaktionslösung scheidet im Laufe von 12 Stunden 2,5 g Chinhydron ab. Beim Abdestillieren des Chloroforms geht noch unverbrauchtes p-Chinon quantitativ über. Jodometrisch wurden 0,217 g freies p-Chinon gefunden. Aus dem Abdampfrückstand wurden mit Wasserdampf die Anilinbasen abgetrieben. Neben etwas Benzoesäure wird gleichzeitig der gesamte Formaldehyd übergetrieben.

Alle diese Reaktionsprodukte wurden in der bereits beschriebenen Weise quantitativ bestimmt. Ihre Mengen liegen in der gleichen Größenordnung wie bei den Ansätzen unter Stickstoff bzw. Sauerstoff.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde in viel Chloroform aufgenommen und zur Entfernung des Hydrochinons wiederholt mit Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrigen Auszüge (1,5 l) wurden vereinigt, filtriert und in einer Schale auf dem Wasserbad zur Trockne eingedampft. Auf diese Weise konnten 7 g Hydrochinon isoliert werden.

*) Dabei wird als Arbeitshypothese die folgende Reaktionsgleichung zugrunde gelegt:

$$PO:OP + HCCl_3 \dashrightarrow POH + (POCCl_3) \xrightarrow{H_2O} POH + CO_2 + 3\,HCl.$$

Studien zum Ablauf der Substitution VI

Zum Verhalten tertiärer Amine und Thioäther gegen Stickstoffdioxyd

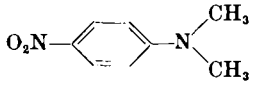
Von *Leopold Horner* und *Fritz Hübenett*

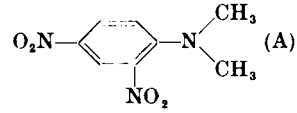
(Eingelaufen am 11. Dezember 1952)

In der 4. Mitteilung[1]) haben wir uns mit der Einwirkung von Stickstoffdioxyd auf Äther befaßt. Wir haben zeigen können, daß bei Phenyl-alkyläthern, z. B. beim Anisol, als Hauptreaktion die Kernsubstitution und als Nebenreaktionen Seitenketten-Substitution (Entalkylierung) sowie Diazotierung ablaufen. Wir haben insbesondere in der Tatsache der Bildung der Diazoniumnitrate eine starke Stütze für das Auftreten von „Durchgangsradikalen" im Sinne unserer Arbeitshypothese gesehen. An dieser Reaktion anknüpfend, ist es uns gelungen, neue Indizien für die Richtigkeit der von uns vertretenen Anschauungen beizubringen. — In der gleichen Abhandlung haben wir die baldige Mitteilung unserer Erfahrungen über das Verhalten von tertiären Aminen und Thioäthern gegen Stickstoffdioxyd in Aussicht gestellt. Hierüber soll im folgenden berichtet werden.

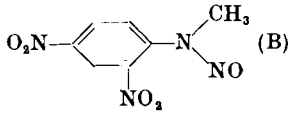
Die Umsetzung von Dimethylanilin und seinen Derivaten mit Stickstoffdioxyd

Wenn man Dimethylanilin mit Stickstoffdioxyd in Tetrachlorkohlenstoff umsetzt, so erhält man als Hauptreaktion eine mehr oder weniger weitgehende Kernsubstitution[2]) (A), neben welcher in Analogie zu den Phenyl-alkyläthern Seitenkettensubstitution (B) und Diazoniumsalzbildung (C) einherlaufen.

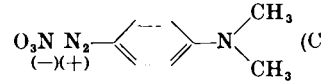




(A)



(B)

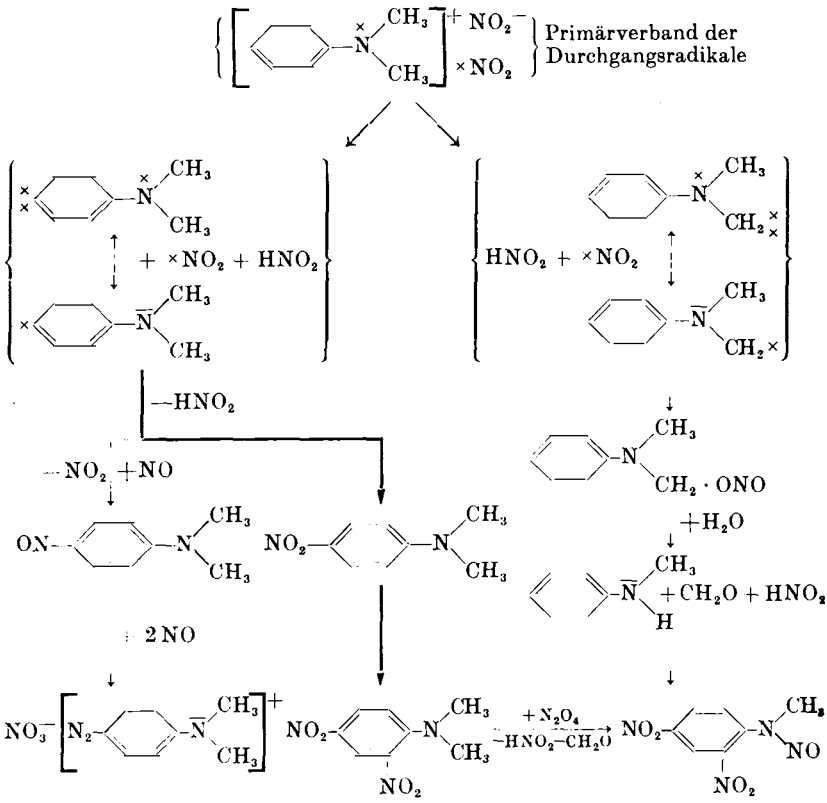


(C)

[1]) Chem. Ber. **85**, 806 (1952).

[2]) Vgl. A. Schaarschmidt, Ber. dtsch. chem. Ges. **58**, 501 (1925).

Im Lichte des von uns vorgeschlagenen Chemismus wäre dieser Reaktionsablauf wie folgt zu deuten:



Als Hauptprodukt der Umsetzung des Dimethylanilins mit überschüssigem Stickstoffdioxyd entsteht 2,4-Dinitro-N-nitroso-monomethylanilin. Wie bereits A. Schaarschmidt gezeigt hat[2]), verläuft diese Reaktion über das p-Nitro-dimethylanilin, welches er bei einem Molverhältnis zwischen Dimethylanilin und Stickstoffdioxyd wie 1:2 zu 86% isolieren konnte. Wir haben uns davon überzeugt, daß sowohl das p-Nitro- als auch das 2,4-Dinitro-dimethylanilin mit Stickstoffdioxyd zu jeweils etwa 80% in 2,4-Dinitro-N-nitroso-monomethylanilin umgewandelt werden. Aus dieser Tatsache geht aber bereits hervor, daß bei tertiären Aminen vom Typ des Dimethylanilins Substituenten mit Acceptoreigenschaften keinen so entscheidenden Einfluß auf die Angreifbarkeit des am

Stickstoff vorhandenen und — nach unserer Meinung — für die Einleitung der Reaktion wesentlichen einsamen Elektronendubletts ausüben. In dieser Hinsicht sind die dialkylierten tertiären Aniline deutlich von den Phenyl-alkyläthern unterschieden, bei welchen bereits eine Nitrogruppe die weitere Substitution blockiert. Die oxydative Ablösung einer Alkylgruppe vom Stickstoff kann bereits vor und nach der 1. bzw. 2. Kernsubstitution erfolgen. In jedem Fall bildet sich sofort N-Nitroso-2,4-dinitro-monomethylanilin. Erst nach Einführung einer dritten Nitrogruppe (N-Dimethylpikramid) erlischt das Reaktionsvermögen mit Stickstoffdioxyd. Dagegen vermag dieses Reagens im Gegensatz zum Dibenzoylperoxyd aber in Analogie zu Chlor im 2,4,6-Trichlordimethylanilin die Seitenkette oxydativ zu entfernen. Auch beim Dimethylmesidin wird eine der an Stickstoff gebundenen Methylgruppen als Formaldehyd abgelöst und das N-Nitroso-monomethyl-mesidin gebildet. Abweichend vom Verhalten in o,o'-Stellung substituierter Phenyläther reagieren also auch sterisch behinderte Derivate des Dimethylanilins mit Stickstoffdioxyd.

p-Dimethyltoluidin wiederum setzt sich mit Stickstoffdioxyd zum 2,6-Dinitro-N-nitroso-monomethyltoluidin um.

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, steigen die Ausbeuten an 2,4-Dinitro-N-nitroso-monomethylanilin mit zunehmender Substitution der Ausgangskomponenten an. Allein der äußere Eindruck bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze zeigt, daß beim Dimethylanilin, gemessen am Umfang der gebildeten dunklen Harze, noch Nebenreaktionen ablaufen. Diese bestehen sicher in Zersetzungs- und Kupplungsreaktionen des auch bei Dimethylanilin wohl über das p-Nitrosoderivat[3]) gebildeten Diazoniumnitrats, welches nur zu 1—2% abgetrennt und durch seine Kupplungsfähigkeit mit β-Naphthol nachgewiesen werden konnte.

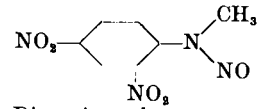
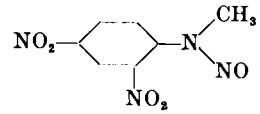
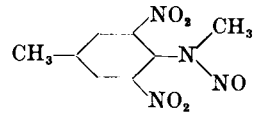
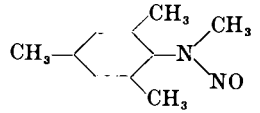
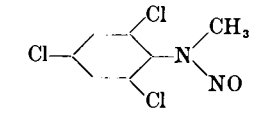
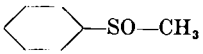
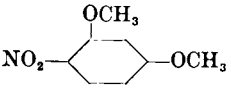
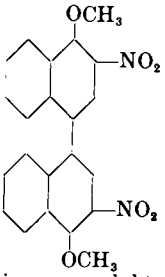
Schließlich läßt sich die Schlüssigkeit des oben angegebenen Reaktionsschemas auch noch auf indirektem Wege erhärten; unterwirft man nämlich quartäre Ammoniumsalze — also Systeme, deren Elektronendublett bereits in Anspruch genommen ist — der Einwirkung von Stickstoffdioxyd, so verhalten sich diese Molekeln völlig indifferent.

Die Umsetzung des Thioanisols mit Stickstoffdioxyd

Eine Sonderstellung nehmen anscheinend Thioäther ein, entsprechend der Stellung des Schwefels in der 2. Reihe des Periodensystems, für welche ja die Oktett-Theorie nicht mehr streng gilt.

[3]) Dieses könnte auch aus Dimethylanilin und salpetriger Säure direkt entstehen.

Tab. 1. Übersicht

	Reaktionsprodukt	%
1. Dimethyl-anilin	a) 	62
	b) Diazoniumsalz	1—2
2. p-Nitro-dimethyl-anilin	a) 	80
3. 2,4-Dinitro-dimethyl-anilin	a) Wie unter 2.	84
4. Dimethyl-p-toluidin	a) 	44
5. Dimethylmesidin	a) 	47
6. 2,4,6-Trichlor-dimethyl-anilin	a) 	86
7. Methyl-phenyl-sulfid		95
8. Dibutyl-äther	a) $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot ONO$	20
	b) $CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$	36
9. Resorcin-dimethyl-äther	a) 	32
	b) Diazoniumsalz	20
10. 1,1′-Dinaphthyl-4,4′-dimethyl-äther	a) 	92
	b) Diazotierungsprodukt	0

So entsteht aus Thioanisol und Stickstoffdioxyd praktisch quantitativ das Phenylmethyl-sulfoxyd, genau so wie aus Triphenylphosphin und Dibenzoyl-peroxyd das Phosphinoxyd gebildet wird[4]). Wenn unser Reaktionsschema auch für Thioäther Gültigkeit hat — und dies bedarf noch einer eingehenden Prüfung —, so bedeutet dieses Ergebnis, daß sich aus dem Primärverband der Durchgangsradikale kein Proton ablösen kann, sondern daß am Heteroatom eine Oxydation abläuft:

$$H_5C_6—\underline{\overline{S}}—CH_3 + N_2O_4 \dashrightarrow H_5C_6—\underset{\uparrow}{\underline{S}}\overset{|\overline{O}|}{}—CH_3 + N_2O_3$$

Wir bringen diesen Reaktionsablauf mit der offensichtlich bestehenden Abneigung des Schwefels in Zusammenhang, in monovalenter Reaktion ein Elektron abzugeben und damit — wenn auch nur kurzfristig — den Radikalzustand aufzusuchen. Vielmehr kommt es unmittelbar im Primärverband zum Elektronenaustausch, wobei es unseres Erachtens müßig ist, eine Entscheidung darüber fällen zu wollen, ob diese Reaktion über polare oder radikalische Zwischenstufen abläuft. Auf jeden Fall stellen in dieser Sicht die Thioäther wirksame Radikalverzehrer dar, eine Eigenschaft, welche Thioverbindungen in der Polymerisationstechnik eine breite Anwendung als Reglersubstanzen verschafft hat[5]).

Zur Umsetzung von Äthern mit Stickstoffdioxyd

In der 4. Mitteilung[1]) sind noch einige Fragen offengeblieben, die wir jetzt beantworten können.

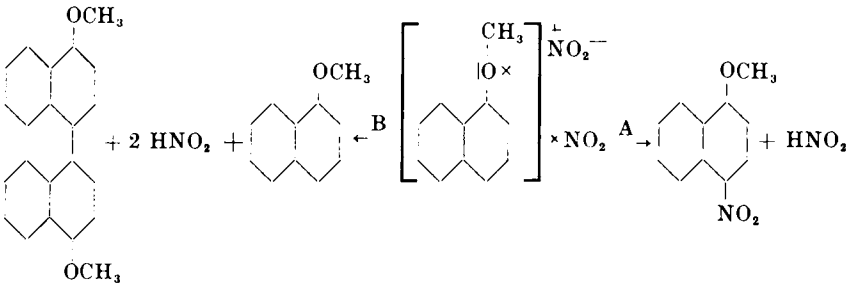
Auf der Suche nach weiteren Kriterien zur Sicherung unserer Anschauung des Reaktionsablaufs über Durchgangsradikale hat sich das Studium der Umsetzung von α-Naphthyl-methyläther mit Stickstoffdioxyd als fruchtbar erwiesen.

Wie a. a. O., S. 813, angegeben wurde, entsteht bei der Einwirkung von Stickstoffdioxyd auf α-Naphthylmethyläther außer dem in 4-Stellung nitrierten Äther (52%) noch 28% einer damals noch unbekannten Substanz. Wir wissen jetzt, daß es sich um das 4,4′-Dimethoxy-dinaphthyl(1,1′) handelt, in welchem 2 Nitrogruppen — wahrscheinlich in β,β′-Stellung — eingebaut sind.

Die im Zuge dieser Reaktion erfolgte Dimerisierung wird dadurch gesichert, daß man das oben genannte Reaktionsprodukt zu 92% aus 4,4′-Dimethoxy-dinaphthyl(1,1′) und Stickstoffdioxyd erhält. Dieser Befund ist für unsere Arbeitshypothese von weittragender

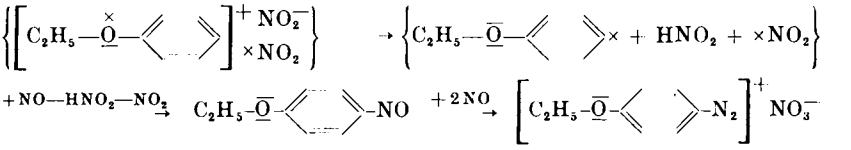
[4]) Challenger u. Wilson, J. chem. Soc. (London) **1927**, 209; C. **1927**, I, 2411.
[5]) W. Graulich u. W. Becker, J. makromolekulare Chem. **3**, 53 (1949).

Bedeutung und fordert zwingend den Verlauf über Durchgangsradikale. Demnach bildet sich aus dem α-Naphthyl-methyläther und Stickstoffdioxyd zunächst ein Primärverband der Durchgangsradikale, welcher sich zu etwa $^2/_3$ im Sinne einer Kern-Nitrierung in 4-Stellung stabilisiert (A). Das letzte Drittel tritt in dimolekularer Reaktion mit unverändertem Ausgangsmaterial zum Dinaphthyl-(1,1')-System zusammen (B).



Nur auf diese Weise wird die Verknüpfung der beiden Naphthalinkerne in der 4-Stellung verständlich. Wir sehen darin den Beweis für eine begrenzte Lebensdauer der Durchgangsradikale im Primärverband sowie dessen Fähigkeit, als kinetische Einheit mit weiteren Molekeln zu reagieren. Erst nach erfolgter Dimerisierung tritt dann die Kernnitrierung — wie wir annehmen — jeweils in 2,2'-Stellung ein*).

Diese Überlegungen vermitteln uns auch ein gutes Verständnis für die Umstimmung der Umsetzung von Phenetol mit Stickstoffdioxyd in Gegenwart von Stickstoffmonoxyd. Wie die Tab. 2 zeigt (Versuch 16), wird die Einführung der Diazoniumgruppierung zur Hauptreaktion, wenn man Stickstoff-monoxyd in das reagierende System einleitet. Die Ausbeute an Azofarbstoff steigt dann auf das Dreifache an. Die Bedeutung dieses Befundes zur Kennzeichnung der Zwischenzustände liegt auf der Hand: Das Stickstoff-monoxyd fängt die im Primärverband der Durchgangsradikale vorliegenden bzw. entstehenden Radikale ab. Es bildet sich über das Nitroso-Derivat schließlich das Diazoniumnitrat:



*) Es soll an weiteren Beispielen noch geprüft werden, ob Dimerisierungen als zuverlässiges Diagnosticum für den Ablauf einer Reaktion über Durchgangsradikale gewertet werden dürfen.

Der Versuch 15 der Tab. 2 gibt uns die Berechtigung zu dieser Deutung. Er zeigt, daß Distickstoff-trioxyd allein keine der drei obengenannten Reaktionen einzuleiten vermag.

Auch 2-fache Äther, wie der Resorcin-dimethyläther, zeigen einen Reaktionsablauf, der mit unserem Reaktionsschema in vorzüglicher Übereinstimmung steht: Zu 32% erfolgt Nitrierung in 4-Stellung und zu 20% bildet sich das 2,4-Dimethoxy-5-nitrobenzol-diazoniumnitrat.

Die erneute Bearbeitung der Umsetzung aliphatischer Äther mit Stickstoffdioxyd hat die Klärung einiger noch offenstehender Fragen erbracht. Unsere Arbeitshypothese sieht für diese Systeme die Umwandlung der dem Äther zugrunde liegenden Alkoholmolekeln in die Ester der salpetrigen Säure bzw. in die zugehörigen Carbonylverbindungen vor. Nicht immer läßt sich das zuerst genannte Spaltprodukt fassen, da, wie im Falle des Dibenzyl-äthers, der Salpetrigsäureester (Benzylnitrit) leicht unter Disproportionierung in nitrose Gase und Benzaldehyd zerfallen kann.

Im Gegensatz zu unseren ersten Angaben lassen sich unter Anwendung schonender Aufarbeitungsmethoden auch beim Dibutyläther 20% an n-Butyl-nitrit und 30—35% an n-Buttersäure fassen. Dabei bleiben 30—40% des Di-n-butyläthers unverändert (vgl. Tab. 1, Beisp. 10). Dies bedeutet, daß Stickstoffdioxyd den primär entstehenden Butyraldehyd bevorzugt in seine Säure überführt. Dieser Reaktionsverlauf steht auch in guter Übereinstimmung mit den Befunden von H. Wieland[6]) und O. J. Jegorowa[7]).

Beschreibung der Versuche

Auch bei dieser Untersuchung hat uns die in der 4. Mitteilung[1]) beschriebene Apparatur ausgezeichnete Dienste geleistet.

Die Umsetzungen der Amine wurden, wenn im folgenden nichts anderes vermerkt ist, unter Kühlung mit Eis-Kochsalz in einem Dreihalskolben vorgenommen, der mit einem Tropftrichter, einem Rührer und einem Chlorcalciumrohr versehen ist. Im Reaktionsgefäß befindet sich die Lösung bzw. Aufschlämmung des Amins in 10 ccm pro 0,01 Mol Substanz an Tetrachlorkohlenstoff. Hierzu läßt man die ebenfalls vorgekühlte Lösung von Stickstoffdioxyd in der gleichen Menge CCl_4 (10 ccm) unter Rühren im Laufe von 35 Min. zutropfen. Das Molverhältnis von Substanz zu NO_2 war meist 1:6, in den Versuchen 2 und 3 war es 1:4, in 8 1:2. Die Anfangstemp. betrug —15° und stieg während des Versuchsdauer von $2^1/_2$ Stunden auf —5°, bei 7, 9 und 10 war nach 17 Stunden Zimmertemp. erreicht.

[6]) Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 1782 (1921).
[7]) C. **1930**, I, 359; J. russ. physik.-chem. Ges. **62**, 1097 (1930).

Nach dem Zutropfen des Stickstoffdioxyds sind die Lösungen tief grün geworden und es hat sich in ihnen eine flockige, manchmal auch ölige (bei 1 u. 9) Substanz abgeschieden.

Soweit im folgenden nichts anderes angegeben wird, wurden zunächst die überschüssigen Stickoxyde und ein Teil des Lösungsmittels i. V. entfernt. Der Rückstand wird mit Äther und Wasser behandelt. Das Hauptprodukt läßt sich dann im allgemeinen direkt durch Filtration abtrennen. Ein weiterer Teil — bei den Umsetzungen 5 und 6 die gesamte Ausbeute — läßt sich aus dem ätherischen Auszug isolieren.

1. *Dimethylanilin* (0,05 Mol-Ansatz)

Zu 1a) Ausbeute 7,0 g = 62%. Schmp. 75° bzw. 84°. Nach Umkristallisieren aus Alkohol 85°. Identifikation durch Mischschmp. des bei der Umkristallisation aus Eisessig unter Abspaltung der Nitrosogruppe entstehenden 2,4-Dinitromonomethylanilins vom Schmp. 176°.

Zu 1b) Dieses Reaktionsprodukt entsteht beim Zusammengeben des wäßrigen Auszugs mit alkalischer β-Naphthollösung. Ausbeute 0,3 g. Die Substanz schmilzt unscharf bei 136° und stellt ein blauschwarzes, amorphes Pulver dar.

2. *p-Nitro-dimethylanilin* (0,05 Mol)

Ausbeute an 2a): 9 g = 84%. Schmp. 79°. Identisch mit 1a).

3. *2,4-Dinitro-dimethylanilin* (0,01 Mol)

Zu 3a) Ausbeute 1,9 g = 84%. Schmp. 79°. (Mischschmp.) und Überführung in 2,4-Dinitro-monomethylanilin vom Schmp. 175°.

2,4,6-Trinitro-dimethylanilin (0,01 Mol)

Es werden 2,58 g des unveränderten Ausgangsmaterials zurückerhalten.

4. *p-Dimethyl-toluidin* (0,05 Mol)

Zu 4a) Ausbeute 5,3 g = 44%. Schmp. 117°; aus Methanol 125°.
$C_8H_8O_5N_4$ (240) Ber. N 23,33 Gef. N 23,13

5. *Dimethyl-mesidin* (0,05 Mol)

Zu 5a) Aus der ätherischen Lösung durch Vakuumdestillation. Ausbeute 4,2 g = 47%. Sdp. 124—129°/3. Das gelbliche Öl kristallisiert auch bei längerem Stehen nicht und erstarrt beim Abkühlen in einer Methanol-Kohlendioxyd-Kältemischung nur glasig. Die gleiche Verbindung wurde von W. S. Emerson[8]) aus Dimethylmesidin in wäßriger Lösung mit salpetriger Säure erhalten.

6. *2,4,6-Trichlor-dimethylanilin* (0,02 Mol)

Zu 6a) Die Substanz erhält man aus der ätherischen Lösung durch Verdunsten i. V. Ausbeute 4,1 g = 86%. Schmp. 67—68° (nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wenig Ligroin); durch Mischschmp. identifiziert[8]).

Trimethyl-benzyl-ammonium-chlorid (0,002 Mol)

0,4 g wurden in 4 ccm CCl_4 aufgeschlämmt, auf —15° abgekühlt und nach dem bei den Äthern bewährten Verfahren[1]) mit 0,4 ccm NO_2 versetzt. Nach $2^1/_2$ Stunden

[8]) J. Amer. chem. Soc. **63**, 2023 (1941).

wurde i. V. eingedampft; es ließen i. V. sich dann wieder 0,4 g des Ausgangsmaterials isolieren.

7. *Thioanisol* (0,1 Mol)

12,4 g Thioanisol wurden in 50 ccm CCl_4 gelöst, auf —15° abgekühlt und mit 18,6 ccm NO_2 versetzt. Es gehen bei 140—142°/13 13,4 g = 95% Methyl-phenylsulfoxyd über. Farblose Kristalle vom Schmp. 29,5°, in Wasser und den gegräuchlichen organischen Lösungsmitteln außer Ligroin gut löslich. Zur Identifikation wurde die Substanz durch Reduktion in Thioanisol überführt.

Dazu wurden 0,9 g des Sulfoxyds in Wasser gelöst und nach Zugabe von 10 g Ferrum reduktum und 16 ccm halbkonz. Schwefelsäure einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Durch Ausäthern können aus dem Destillat 0,8 g = 100 % Thioanisol isoliert werden.

Ein nach H. Böhme und Mitarb.[9]) aus Thioanisol mit Bleitetraacetat hergestelltes Vergleichspräparat des Sulfoxyds zeigt den Schmp. von 24°; der Mischschmp. lag bei 25°.

Die Umsetzung von Äthern mit Stickstoffdioxyd

8. *Dibutyläther* (0,2 Mol)

Die Umsetzung erfolgte nach der in der 4. Mitteilung gegebenen Vorschrift. Nach Ablauf von 24 Stunden wurde die Hauptmenge der überschüssigen Stickoxyde unter Kühlung mit Eis-Kochsalz i. V. entfernt und die zurückbleibende, weingelbe Flüssigkeit auf eine Mischung von 60 g Eis und 100 ccm 2n-NaOH gegossen.

Der Salpetrigsäure-ester wurde durch fraktionierte Destillation der kurz mit $CaCl_2$ getrockneten organischen Schicht erhalten. Ausbeute 4 g = 19,5%, Sdp. 74—76°. Die Substanz besitzt den typischen Geruch eines Alkylnitrits und reagiert sofort mit Lunges Reagens. Der unveränderte Äther geht nach dem Butylnitrit zwischen 130—141° über. Nach seiner Rektifikation über Natrium — wobei vorübergehend ein roter Niederschlag auftritt — beträgt seine Ausbeute 9,6 g = 37%; Sdp. 140—141°.

Die orange-rote, alkalische Lösung wird angesäuert und mit Äther erschöpfend 24 Stunden lang extrahiert. Aus der nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibenden Flüssigkeit werden 6,3 g (36%) einer zwischen 61—68°/16 übergehenden Fraktion herausgenommen, die sich als Buttersäure erweist. Der Nachweis erfolgte durch Überführung in das in heißem Wasser schwerer als in kaltem lösliche Calcium-Salz und durch die Analyse des mit ammoniakalischer Silbernitratlösung aus Wasser gefällten Silberbutyrats. 703,82 mg:390,88 mg Ag, ber. 389,45 mg.

Ein 2. Ansatz, der erst nach 48 Stunden aufgearbeitet wurde, lieferte 3,9 g (19%) Butylnitrit, 8,6 g (33%) Ausgangsmaterial, 5,1 g (29%) Buttersäure.

9. *Resorcin-dimethyläther* (0,05 Mol)

Umsatz und Aufarbeitung erfolgte nach dem in der 4. Mitteilung angegebenen Schema.

Zu 9a) Die Ausbeute beträgt 2,9 g = 32%, Schmp. 75°.

$C_8H_9O_4N$ (183) Ber. N 7,65 Gef. N 8,03

[9]) Liebigs Ann. Chem. **563**, 70 (1949). Die Verbindung wurde dort nur als Öl beschrieben.

Zu 9b) Die Ausbeute der in rostroten Nädelchen anfallenden Substanz (aus Eisessig) beträgt 6,9 g = 19,5%. Die Substanz gab mit β-Naphthol den gleichen Azofarbstoff vom Schmp. 251°, den H. Vermeulen[10]) aus 2-Amino-4-nitro-resorcin-dimethyläther durch Diazotierung und Kuppelung mit β-Naphthol erhalten hatte (Mischschmp.).

$C_{18}H_{15}O_5N_3$ (353) Ber. N 11,89 Gef. N 11,91

Die Ausbeute beträgt 0,25 g. Die Substanz schmilzt auch nach 2-maligem Umkristallisieren aus Alkohol unscharf bei 143°.

α-Naphthyl-methyläther (0,05 Mol)

Die Struktur des in der Tafel 1 der 4. Mitteilung mit einem Fragezeichen versehenen Stoffes (unter $10/a_2$ in Tab. 2 l.c. beschrieben) hat sich als 4,4'-Dimethoxy-dinaphthyl(1,1')-Derivat erwiesen. Seine Identität ist durch Mischschmp. mit 10a) gesichert. Die kryoskopischen Molekulargewichtsbestimmungen in Benzol, Dioxan oder Kampfer ergeben stark sehwankende Werte zwischen 330—400 (Ber. 404).

$C_{22}H_{16}O_6N_2$ (404) Ber. C 65,34 H 3,99 N 6,93
Gef. » 65,40 » 4,24 » 6,79

10. *α-Dinaphthyl-dimethyläther* (0,006 Mol)

Zu 10a) Ausbeute 2,2 g = 92%. Schmp. 244°, identisch mit 10a.

Tab. 2

Übersicht über den Einfluß der Reaktionsbedingungen auf die Umsetzung des Phenetols mit Stickstoffdioxyd

(Fortsetzung von Tafel 3 der 4. Mitteilung)

Versuch Nr.	Molverh. Phenetol zu NO_2	Temperatur Anf.	Temperatur Ende	nicht umgesetzt	p-Nitrophenetol	o-Nitrophenetol	Diaz.-Salz*)	2,4-Dinitrophenol
15	1:1	—20°	+14°	89	2	< 1	< 1	< 1
16	1:6	—20°	+14°	57	9	< 1	28	< 1
17	1:4	+20°	+20°	70	1	5 (9**)	0	< 1
18	1:4	+20°	+20°	24	26	6 (43**)	3	2

[10]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **38**, 110 (1919).

*) Isoliert als Azofarbstoff.

**) Gesamtausbeute an Nitrophenetolen, die unvollkommene präparative Trennung bedingt, daß zuwenig p- und zuviel o-Nitro-phenetol gefunden wird. Das tatsächliche Verhältnis von p- zu o-Derivat wird bei 17 auf 1:2, bei 18 auf: 7:1 geschätzt.

Versuche 15 und 16. In einem mit $CaCl_2$-Rohr und Einleitungsrohr versehenen Zweihalskolben wurden jeweils 0,05 Mol Phenetol in 50 ccm CCl_4 vorgelegt. Nach Abkühlung auf —20° wurden dann bei Versuch 15 — 1,5 ccm, bei Versuch 16 — 9,3 ccm flüssiges Stickstoffdioxyd zugegeben. In die Reaktionslösung wurde sodann ein mit einem Strömungsmesser geregelter Strom von NO (23 ccm/Min) eingeleitet. Nach 10 Min., also nach Zuführung von etwa 0,01 Mol NO, wurde das Kältebad durch ein Bad von +14° ersetzt. Da die Umsetzung zwischen Phenetol und Stickstoffdioxyd bei —20° nur sehr langsam verläuft, wird durch diese Anordnung erreicht, daß die Reaktion erst nach Bildung von 0,01 Mol-Distickstofftrioxyd einsetzt (vgl. Taf. 3 der 4. Mitteilung, Versuch 4).

Versuch 17 und 18. In einem mit Tropftrichter, Rührwerk und $CaCl_2$-Rohr versehenen Dreihalskolben wurden bei Versuch 17 — 0,05 Mol Phenetol, bei Versuch 18 — 0,2 Mol Stickstoffdioxyd jeweils in 50 ccm CCl_4 vorgelegt. Das Reaktionsgefäß stand während des Ansatzes in einem Bad von +20°. Der Reaktionspartner wurde im Laufe von $2^1/_2$ Stunden in der gleichen Menge Lösungsmittel unter Rühren zugetropft.

In der 4. Mitteilung ist bereits darauf hingewiesen worden, daß sich die Ausbeute an o-Nitroprodukt erhöht, wenn das Stickstoffdioxyd in einen Gasstrom zugeführt wird. Ein Vergleich der Versuche 17 und 18 zeigt, daß das p-Nitroprodukt dann bevorzugt entsteht, wenn von Anfang an ein Überschuß an Stickstoffdioxyd vorliegt; der Anteil an o-Nitro-phenetol erhöht sich dagegen, wenn das Stickstoffdioxyd der Reaktion nur allmählich zugeführt wird. Das genauere Studium dieses Verhaltens ist in Aussicht genommen.

Darstellung des bereits[1]) beschriebenen Azofarbstoffes aus p-Nitroso-anisol und Stickstoffmonoxyd

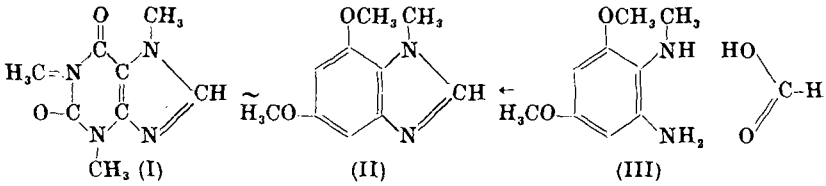
1,2 g p-Anisidin wurden in 10 ccm Wasser aufgeschlämmt und unter Kühlung mit einer Kältemischung in eine aus 3 g Kaliumpersulfat bereitete, essigsaure Lösung von Caroscher Säure eingegossen. Durch Ausäthern der tiefgrünen, trüben Lösung erhält man eine grüne Lösung des p-Nitroso-anisols. In diese wurde sodann unter Luftabschluß 15 Min. lang ein Strom von etwa 30—40 ccm/Min. von NO eingeleitet. Während des Einleitens trat ein Farbumschlag nach braunrot ein und das p-Diazoniumnitrat des Anisols schied sich in Form eines dunklen Öles ab. Es wurde durch Schütteln mit 0,5n-Schwefelsäure in die wäßrige Phase überführt und durch Kuppeln mit alkalischer β-Naphthollösung als roter Azofarbstoff nachgewiesen. Ausbeute 0,3 g = 11%; Schmp. 135°. Mischschmp. mit dem bereits beschriebenen Azofarbstoff ergibt keine Depression.

Zum isosteren Austausch des Pyrimidinrings gegen den Benzolkern im Coffein

Von *Leopold Horner* und *Ulrich Schwenk*

(Eingelaufen am 15. Januar 1953)

In der Absicht, einen Beitrag zur Frage des Zusammenhanges zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung zu leisten, haben wir im Coffein den Pyrimidinring durch den Benzolkern ausgetauscht. Wir haben hierbei mit Absicht das Coffein als natürliches Modell gewählt, da diese Verbindung durch eine Reihe sicher zu erfassender pharmakologischer Wirkungen ausgezeichnet ist. Schon ein oberflächlicher Vergleich des natürlichen Modells I mit seiner isosteren Verbindung II zeigt die ziemlich gewaltsame Vereinfachung, die mit der Gleichsetzung der N-Methyl-carbonamid-Gruppierung mit der aromatisch gebundenen Methoxylgruppe verknüpft ist. Wir haben diese Vergröberung aber in Kauf genommen und haben die Verbindung II synthetisch aufgebaut.

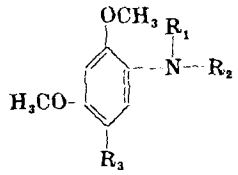


Das präparative Problem schien uns darin zu bestehen, das 2-Methylamino-3,5-dimethoxy-anilin III darzustellen, welches dann in bekannter Weise mit Ameisensäure oder einem ihrer Derivate in II umgewandelt werden sollte.

Resorcin wurde nach einer Vorschrift von Kostanecki[1]) mit Phenyl-diazoniumchlorid in 2,4-Dioxy-azobenzol überführt, nach dem Referat einer russischen Vorschrift[2]) mit Dimethylsulfat-Alkali methyliert und katalytisch mit Wasserstoff zum 2,4-Dimethoxyanilin aufgespalten. Der Einbau einer Methylgruppe an den Stickstoff wurde nach vorausgehender Tosylierung mit Dimethylsulfat und Alkali erreicht. Bei der anschließenden Nitrierung erfolgte jedoch die Substitution nicht in der Nachbarstellung zum Stickstoff,

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 3119 (1888).
[2]) Chem. Zbl. **33**, I, 2810.

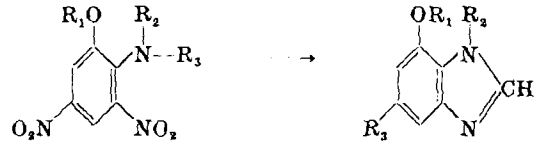
sondern ganz bevorzugt in 5 (VI). Dies war auch mit dem am Stickstoff nicht methylierten N-Tosyl-Derivat IV der Fall.



R_1	R_2	R_3	
= H	= Tosyl	= NO_2	IV
= H	= $CO{-}CH_3$	= NO_2	V
= CH_3	= Tosyl	= NO_2	VI
= CH_3	= H	= NO_2	VII
= CH_3	= CHO	= NO_2	VIIa
= CH_3	= CHO	= NH_2	VIIb

Nach Abspaltung des p-Toluol-sulfosäure-Restes erhält man das N-Methyl-2,4-dimethoxy-5-nitro-anilin VII, welches durch Behandeln mit Ameisensäure in das Formylderivat VIIa übergeht. Durch katalytische Hydrierung wurde daraus in mäßiger Ausbeute das m-Phenylendiamin-Derivat VIIb erhalten. Die Struktur des Nitrierungsproduktes IV wurde durch Verseifung des bereits von Vermeulen[3]) dargestellten Acetylproduktes V und anschließende Tosylierung bewiesen.

Der Weg, der schließlich zum Ziele führte, durchlief folgende Etappen:



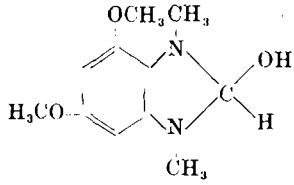
R_1	R_2	R_3		R_1	R_2	R_3	
= Tosyl	= H	= Tosyl	VIII	= CH_3	= CH_3	= NH_2	XIV
= H	= H	= Tosyl	IX	= CH_3	= CH_3	= OH	XV
= CH_3	= CH_3	= Tosyl	X				
= H	= CH_3	= Tosyl	XI				
= H	= CH_3	= H	XII				
= CH_3	= CH_3	= H	XIII				

Nach einer Vorschrift von Bell[4]) lassen sich im o-Tosylaminophenyl-toluolsulfonat in die 3- und 5-Stellung 2 Nitrogruppen einführen (VIII). Durch partielle Hydrolyse mit Natronlauge wird hieraus der p-Toluol-sulfosäure-Rest vom Sauerstoff abgelöst (IX) und mit Dimethylsulfat in Alkali werden die beiden sauren Wasserstoffatome durch Methylgruppen substituiert (X). Daneben entsteht aber zur Hälfte auch das einfach methylierte Produkt XI, welches durch Behandlung mit konz. Schwefelsäure zu XII gespalten werden kann. Diese Verbindung XII löst sich leicht mit blutroter Farbe in Alkali. Aus diesem Verhalten geht hervor, daß die Methylgruppe in XI an den Stickstoff gebunden ist. Mit Dimethylsulfat läßt sich das Monomethylderivat XI zum gewünschten

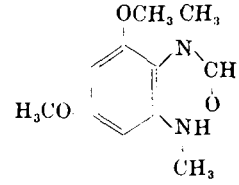
[3]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **38**, 110 (1919).
[4]) J. chem. Soc. (London) **1931**, 2343.

Dimethylderivat X weitermethylieren*). Aus der Verbindung X läßt sich mit konz. Schwefelsäure die Tosylgruppe vom Stickstoff ablösen. Durch anschließende Reduktion mit Zinn und Salzsäure in Gegenwart von 80-proc. Ameisensäure werden die Nitrogruppen reduziert und gleichzeitig wird unter Mitwirkung der Ameisensäure der Ring zum Imidazol XIV geschlossen**). Nach Verkochung in Phosphorsäure (XV) und Methylierung mit Jodmethyl in Gegenwart von methylalkoholischem Ätzkali bzw. mit Diazomethan erhält man endlich in mäßiger Ausbeute die gewünschte Verbindung II.

Die Methylierung von XV mit Dimethylsulfat führt zu einer Verbindung, der wir die Formel einer Pseudobase (XVIa) oder Formyl-Verbindung (XVIb) zuerteilen.



XVIa



XVIb

Auch aus II erhält man mit Dimethylsulfat und Alkali die Verbindung XVI.

Pharmakologisches Ergebnis

Die pharmakologische Prüfung von XV wurde in dankenswerter Weise in den Farbwerken Hoechst von Herrn Apotheker Dr. Dörzbach und Herrn Dr. Lindner durchgeführt.

Zur Anwendung gelangte eine 1-proc. bernsteinsaure Lösung von XV vom p_H 6.

Toxicität an der Maus: Dos. let. min. i. v. der 1-proc. Lösung: 150 mg pro kg. Die Tiere gehen unter Krämpfen mit nachfolgender Atemlähmung ein.

Wirkung am Rattenvorhof: 1 mg auf 40 ccm Tyrodelösung besitzt keine Wirkung; 3 mg haben eine geringe negative inotrope Wirkung, 4 mg eine stark inotrope Wirkung und 10 mg bringen den Vorhof fast zum Stillstand. Die Frequenz nimmt nur wenig ab.

Wirkung auf die Coronardurchströmung am Kaninchenherzen nach Langendorff: Bei einer Durchströmung von 100 γ XVI Min. tritt eine geringe Frequenzabnahme und eine geringe, negativ inotrope Wirkung auf. Die Coronardurchströmung wird nicht deutlich vermehrt. Mit 1 mg/Min. tritt fast völliger Herzstillstand ein.

Wirkung auf den Blutdruck der Katze in Urethan-Narkose: Mit 1 mg i. v. kommt es zu einer geringen kurzdauernden Blutdrucksenkung, 2 mg rufen eine etwas stärkere, 5 mg eine noch etwas kräftigere, kurzdauernde Blutdrucksenkung hervor.

*) Schlechtere Ausbeuten an XIV erhält man allerdings, wenn man die Reduktion katalytisch in ameisensaurer Lösung mit Wasserstoff vornimmt.

**) Auch aus o-Nitranilin erhält man mit Zinn, Salzsäure und Ameisensäure direkt das Benzimidazol.

Wirkung auf die Diurese des Kaninchens: An Kaninchen, die mit konstanter Geschwindigkeit eine Infusion von physiologischer Kochsalzlösung erhielten, konnte auch mit 20 mg/kg i. v. keine diuretische Wirkung beobachtet werden.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß die Substanz XV im Gegensatz zum Coffein keine diuretische Wirkung und auch praktisch keine Kreislaufwirkung besitzt.

Beschreibung der Versuche

2,4-Dimethoxy-azobenzol. Da uns das Original der russ. Vorschrift[2]) nicht zugänglich war, haben wir folgende Vorschrift ausgearbeitet: 80 g rohes Benzolazo-resorcin[1]) wurden mit 30 g Ätznatron in 500 ccm Wasser gelöst und mit 100 ccm Dimethylsulfat $^1/_2$ Stunde geschüttelt. Dann wurden nochmals 50 g festes Ätznatron zugesetzt und die braunschwarze Reaktionslösung kurz aufgekocht. Es scheidet sich ein dunkles Öl ab, welches beim Erkalten erstarrt. Das Reaktionsprodukt wird zur Entfernung nur partiell methylierter Anteile nochmals mit 2n-Natronlauge aufgekocht und das wieder erstarrte Öl nach dem Trocknen im Exsikkator schließlich mit Äther aus der Hülse extrahiert. Der Dimethyläther scheidet sich in roten Prismen vom Schmp. 90° ab. Nach dem Aufarbeiten der Mutterlauge — Eindampfen und Umkristallisieren des Rückstandes aus der 10-fachen Menge Alkohols — steigt die Ausbeute auf 40 g.

2,4-Dimethoxy-anilin. Die Darstellung dieses Stoffes durch Einwirkung von Zinnchlorür/Salzsäure auf Dimethoxy-azobenzol ist bereits beschrieben[5]). Die katalytische Hydrierung ist jedoch diesem Verfahren an Sauberkeit und Wirtschaftlichkeit überlegen.

10 g Dimethoxy-azobenzol werden in 250 ccm Äther oder Methylacetat mit Raney-Nickel hydriert. Die Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zur Hydrazostufe verläuft rasch. Die vorher dunkle Lösung wird hierbei hell. Die hydrierende Spaltung des Hydrazo-benzol-Derivates erfolgt wesentlich langsamer. Es ist wichtig, bis zur völligen Aufhydrierung des Hydrazo-benzols zu schütteln, da noch vorhandenes Hydrazo-benzol die Aufarbeitung durch intensive Verfärbung stört. Nach Aufnahme der 2. Molekel Wasserstoff wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand bei normalem Druck unter Kohlendioxyd fraktioniert destilliert. 2,4-Dimethoxy-anilin geht bei 262°/760 bzw. 144°/20 über. Ausbeute 5 g.

2,4-Dimethoxy-N-p-toluolsulfanilid

13 g 2,4-Dimethoxy-anilin setzen sich mit 18 g p-Toluolsulfochlorid in 50 ccm Pyridin unter Erwärmen um. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung in Wasser gegossen und das rohe p-Toluol-sulfamid-Derivat aus 30 ccm Eisessig umkristallisiert. Zur Analyse wurde aus Eisessig, Alkohol und nochmals Eisessig umkristallisiert. Schmp. 95—100°.

$C_{15}H_{17}O_4NS$ (307,2) Ber. N 4,56 Gef. N 4,6

2,4-Dimethoxy-N-methyl-p-toluolsulfanilid

2,4-Dimethoxy-N-tosylanilid werden in 2n-Natronlauge gelöst und die berechnete Menge Dimethylsulfat zugesetzt und kurz aufgekocht. Nach dem Umkristallisieren aus der gleichen Menge Eisessig und anschließend der 10-fachen Menge Alkohols schmilzt die Substanz bei 114°.

2,4-Dimethoxy-5-nitro-p-toluol-sulfanilid (IV)

5 g 2,4-Dimethoxy-N-tosylanilid wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und unter Wasserkühlung langsam mit einer Mischung aus 2 Teilen Eisessig und 1 Teil

[5]) Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 2378 (1889).

Salpetersäure (d = 1,4) versetzt. Unter Gasentwicklung scheiden sich 1,6 g des Mononitroproduktes ab. Nach Umkristallisieren aus Eisessig und anschließend aus der 50-fachen Menge Alkohol schmilzt die schwach gelbgrün gefärbte Substanz bei 172°.

$C_{15}H_{16}O_6N_2S$ (352,2) Ber. C 51,1 H 4,58 N 7,96
Gef. » 50,8 » 4,7 » 7,8

2,4-Dimethoxy-5-nitro-N-methyl-p-toluolsulfanilid (VI)

5 g 2,4-Dimethoxy-N-methyl-p-toluolsulfanilids werden in 2,5 ccm Eisessig gelöst, in Eiswasser gekühlt und, noch ehe die Kristallisation einsetzt, mit 3 ccm einer Mischung aus 2 Teilen Eisessig und 1 Teil Salpetersäure (d = 1,4) versetzt. Die Lösung wird zunächst braun, dann grün und schließlich fallen Kristalle aus, die, aus Eisessig umkristallisiert, bei 169° schmelzen. Ausbeute 4 g.

Die gleiche Verbindung erhält man auch durch Umsetzung von 2,4-Dimethoxy-5-nitro-N-tosylanilin (IV) mit Dimethylsulfat-Alkali. Der Mischschmp. der beiden Produkte zeigt keine Depression.

2,4-Dimethoxy-5-nitro-N-methylanilin (VII)

5 g 2,4-Dimethoxy-5-nitro-N-methyl-p-toluolsulfanilid werden in 50 ccm konz. Schwefelsäure unter Rühren gelöst und über Nacht stehen gelassen. Beim Eingießen in Wasser und anschließender Neutralisation mit Ammoniak erhält man einen orange-roten Niederschlag, der aus der 100-fachen Menge Wasser oder der 10-fachen Menge Benzol umkristallisiert wird. Schmp. 114°.

$C_9H_{12}O_4N_2$ (212,1) Ber. N 13,27 Gef. N 13,4

2,4-Dimethoxy-5-nitro-N-methyl-formanilid (VIIa)

500 mg VII werden 15 Min. mit 1 ccm 89-proc. Ameisensäure gekocht. Nach dem Erkalten wird mit Ammoniak neutralisiert. Das sich zunächst abscheidende Öl wird bald fest. Aus der 10-fachen Menge Wasser umkristallisiert, erhält man gelbe Kristalle vom Schmp. 143°.

2,4-Dimethoxy-5-amino-N-methyl-formanilid (VIIb)

2 g VIIa werden in 250 ccm Äthanol mit Raney-Nickel bis zur Konstanz hydriert. Das ölige Hydrierungsprodukt wird bei 1 mm destilliert. Das rötliche Destillat kristallisiert beim Anreiben nach einiger Zeit durch. Zur Analyse wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Aus 900 mg Destillat erhält man so 60 mg schwach gelb gefärbte Täfelchen, die bei 71° schmelzen.

$C_{10}H_{14}O_3N_2$ (210,1) Ber. N 13,33 Gef. N 13,2

Die Verbindung läßt sich diazotieren und kuppelt dann mit einer R-Salzlösung.

Konstitutionsbeweis für das Nitrierungsprodukt IV

1 g der nach Vermeulen[3]) dargestellten Verbindung V wurde 1 Stunde mit 10 ccm konz. Salzsäure gekocht, mit Wasser verdünnt und mit konz. Ammoniak das rote Amin abgeschieden. Dieses wurde mit der gleichen Gewichtsmenge an p-Toluolsulfochlorid in Pyridin aufgekocht, in Wasser gegossen und aus Methanol umkristallisiert. Das so gewonnene Umsetzungsprodukt gab mit der Verbindung IV keine Depression.

2-Tosylamino-3,5-dinitro-phenol IX

100 g der Verbindung VIII (S. 205) werden in 500 ccm 2n-Natronlauge heiß gelöst, von evtl. gebildetem Natriumsalz wird heiß abdekantiert und die tiefrote Lösung mit 100ccm 50-proc. Natronlauge kurz aufgekocht. Die Verseifung ist dann beendet, wenn eine Probe beim Abkühlen klar bleibt. Bei unvollständiger Verseifung scheidet sich ein flockiger, braun-roter Niederschlag ab. In diesem Falle muß man

die Reaktionslösung nach Zusatz von 100 ccm 50-proc. Natronlauge nochmals 5 Min. aufkochen. Diese Lösung ist für die weitere Methylierung direkt zu verwenden. Zur Darstellung der Analysensubstanz wurde die tiefrote Lösung angesäuert und der farblose Niederschlag aus Benzol und anschließend aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Schmp. 150°.

$C_{13}H_{11}O_7N_3S$ (353,2) Ber. N 11,91 Gef. N 11,5

Das oben nach dem Abdekantieren zurückbleibende Natriumsalz wird — evtl. unter Zusatz von etwas 2n-Natronlauge — in der nötigen Menge kochenden Wassers gelöst. Durch Zusatz von 50-proc. Natronlauge wird die Verseifung in der Hitze abgeschlossen.

3,5-Dinitro-2-(p-toluolsulfon-N-methylamido)-anisol X

Die oben erhaltene alkalische Lösung von IX wurde mit 200 ccm Dimethylsulfat $^1/_2$ Stunde geschüttelt, nochmals auf dem Wasserbad kurz erwärmt und heiß abgesaugt. Der Niederschlag besteht aus einem Gemisch des Natriumsalzes von XI (monomethyliert) und aus X (dimethyliert). Das Monomethylierungsprodukt XI läßt sich durch Auskochen mit heißem Wasser von X abtrennen. Es bleiben 30 g des 2-fach methylierten Produktes X ungelöst zurück. Nach dem Umkristallisieren aus Eisessig und anschließend aus der 50-fachen Menge Benzols schmilzt die Verbindung bei 207°.

$C_{15}H_{15}O_7N_3S$ (381,2) Ber. N 11,03 Gef. N 11,0

Aus den vereinigten Mutterlaugen scheidet sich das Natriumsalz des Phenols XI in schönen Nadeln ab. Aus Eisessig und Benzol umkristallisiert schmilzt die Verbindung XI bei 218°.

$C_{14}H_{13}O_7N_3S$ (367,2) Ber. N 11,45 Gef. N 11,3

Die Verbindung XI spaltet mit konz. Schwefelsäure in der Wärme den Tosylrest ab und geht in die Verbindung XII über. Diese löst sich leicht in Lauge mit tiefroter Farbe. Daraus geht hervor, daß in XI die Methylgruppe am Stickstoff sitzt.

Umwandlung von XI in X

Das aus obigem Ansatz erhaltene Natriumsalz von XI wird in 100 ccm Wasser suspendiert und bei 100° mit 50 ccm Dimethylsulfat (3-facher Überschuß) versetzt. Der Verbrauch an Alkali zeigt sich jeweils durch die Entfärbung der Reaktionslösung an. Alkali wird jedesmal nach eingetretener Entfärbung anteilweise so lange zugesetzt, bis die Orangefärbung auch bei längerem Kochen bestehen bleibt. Nach dem Abkühlen wird der Kristallbrei abgesaugt und kann dann direkt weiter verarbeitet werden. Ausbeute 95%.

Aus 100 g der Verbindung VIII erhält man so insgesamt 60 g der Verbindung X = 80% Ges.-Ausbeute.

2-Methylamino-3,5-dinitro-anisol (XIII)

30 g der Verbindung X werden in 150 ccm konz. Schwefelsäure auf dem Wasserbad gelöst und nach dem Erkalten in Wasser gegossen. Der Niederschlag wird mit verd. Natronlauge gewaschen und aus der 10-fachen Menge Eisessig oder 100-fachen Menge Methanol umkristallisiert; man erhält rot-orange gefärbte Nadeln, die bei 169° schmelzen.

$C_8H_9O_5N_3$ (227,1) Ber. C 42,27 H 3,99
Gef. » 42,5 » 4,2

Acetylierung von XIII. 1 g der Substanz XIII wird in 3 ccm Essigsäureanhydrid gelöst, zur Lösung der Wasserstoffbrücke noch 1 Tropfen konz. Schwefelsäure zugegeben und 2 Min. gekocht. Dann wird in 100 ccm Wasser gegossen, bis zur Lösung kurz aufgekocht und anschließend mit Ammoniaklösung heiß neutralisiert. Beim Erkalten fallen gelbe Kristalle aus, die nach dem Umkristallisieren aus Methanol bei 125° schmelzen.

1-Methyl-5-amino-7-methoxy-benzimidazol XIV

1. 2 g des N-methylierten Dinitroanisidins XIII werden mit (vorhydriertem) 3-proc. Bariumsulfat-palladium-Katalysator in 80-proc. Ameisensäure unter Wasserstoff geschüttelt. Nach der Aufnahme von 1600 ccm ist die Hydrierung beendet. Unter Vermeidung von Luftzutritt wird dann 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, i. V. eingedampft und mit 10-n-Natronlauge alkalisch gemacht. Mit 200 ccm Äther wird ausgeschüttelt und der Äther soweit eingeengt, bis sich Kristalle abzuscheiden beginnen. Aus Nitrobenzol erhält man farblose Nädelchen vom Schmp. 178°. Ausbeute 100 mg.

2. 2 g der Verbindung XIII werden in 10 ccm konz. Salzsäure und 10 ccm 80-proc. Ameisensäure aufgeschlämmt und etwa 7 g Zinngranalien hinzugegeben. Unter Auflösung des Metalls erwärmt sich das Gemisch bis zum Sieden. Dabei tritt zwischendurch eine intensive Rotfärbung auf, die gegen Ende der Reaktion einer schwachen Gelbfärbung Platz macht. Es wird von unverbrauchtem Zinn abgegossen und mit 20 ccm konz. Salzsäure versetzt. Beim Abkühlen fallen die Kristalle des Zinn-Doppelsalzes von XIV aus. Diese werden abgesaugt, in wenig Wasser aufgenommen und mit überschüssiger Natronlauge versetzt. Dabei scheidet sich das Umsetzungsprodukt bereits kristallin aber mit tiefblauer Farbe ab. Die Base wird in Benzol aufgenommen, abgedampft und der Rückstand (1 g, Schmp. 173°) aus Nitrobenzol umkristallisiert. Ausbeute 0,8 g rosa gefärbte Nadeln vom Schmp. 178° = 51%.

Zur Analyse wurde nochmals aus Äther umkristallisiert.

$C_9H_{11}ON_3$ (177,1)	Ber.	C 60,97	H 6,27	N 23,73
	Gef.	» 60,6	» 6,4	» 23,5

Der Mischschmp. mit dem durch katalytische Hydrierung erhaltenen Produkt ergab keine Depression.

Umwandlung von XIV in XV durch Verkochen.

2 g der Verbindung XIV werden in 6 ccm Phosphorsäure (88%) gelöst und in diese Lösung 50 g Eis gegeben. Dann wird mit 0,8 g Natriumnitrit diazotiert und nach kurzem Stehen bei 0° mit etwas Harnstoff versetzt. Die Reaktionslösung wird dann auf 250 ccm Wasser aufgefüllt und langsam zum Sieden erhitzt.

Man hält etwa 2 Stunden bei schwachem Sieden und macht mit Soda alkalisch und filtriert daraufhin ab. Nach dem Erkalten kommen aus dem Filtrat rote Nädelchen heraus, die abgesaugt werden. Aus Methanol, dann aus Wasser umkristallisiert, erhält man 0,6 g eines rötlich gefärbten Produktes, das bei 220°/1 sublimiert.

Für die Analyse wurde unter Zusatz von wenig Tierkohle aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 240°. Ausbeute 28%.

$C_9H_{10}O_2N_2 \cdot 0{,}5\,H_2O$ (187,1)	Ber.	C 57,73	H 5,94	N 14,98
	Gef.	» 57,9	» 5,9	» 15,0

Verkochung von XIV in Methanol

1 g der Verbindung XIV wird in 24 ccm Methanol gelöst und 7 ccm 88-proc. Phosphorsäure zugesetzt. Das phosphorsaure Salz scheidet sich kristallin ab. Unter Kühlung wird Methylnitrit bis zur Auflösung des Salzes eingeleitet. Nach etwa 10 Min. werden durch Zugabe von Harnstoff überschüssige Stickoxyde zerstört und der Ansatz solange auf dem Wasserbad erhitzt, bis die Reaktion mit R-Salz negativ geworden ist. Die Reaktionslösung wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, das Methanol abgedampft und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Öl, welches beim Abdampfen zurückbleibt, geht in 2n-Salzsäure und wird hieraus erneut durch Zugabe von Alkali in Freiheit gesetzt. Durch Sublimation erhält man schließlich ein farbloses kristallisiertes Produkt, das bei

63° schmilzt. Die Analyse spricht für ein Gemisch von 35% II und 65% an 1-Methyl-7-methoxy-benzimidazol (reduktiv desaminiert).

(M = 172,71)	Ber.	C 65,05	H 6,26	N 16,22
	Gef.	» 65,0	» 6,5	» 16,6

Methylierung von XV mit Dimethylsulfat zu XVIa bzw. XVIb

3 g des Phenols XV werden in 30 ccm 2n-Natronlauge gelöst und mit 3 ccm Dimethylsulfat geschüttelt. Nach 10 Min. wird auf dem Wasserbad erhitzt und ein gelber Stoff abgetrennt. Man versetzt noch je 2-mal in der Kälte mit 1,5 g Natronlauge und 1,5 ccm Dimethylsulfat und saugt den beim Erwärmen jeweils auftretenden Niederschlag ab. Die vereinigten Niederschläge werden aus Chloroform-Äther und dann nochmals aus Methanol umkristallisiert. Nach der Sublimation (1 mm) schmilzt die farblose Verbindung bei 164°. Ausbeute 2 g.

$C_{11}H_{16}O_3N_2$ (224,2)	Ber.	C 58,87	H 7,20	N 12,50	OCH_3 27,7	akt. H. 1,0
	Gef.	» 58,8	» 7,0	» 12,5	» 28,4	» » 0,9

Bei der Hydrierung mit Raney-Nickel in Methanol erfolgt keine Wasserstoffaufnahme; das Ausgangsmaterial wurde quantitativ zurückgewonnen.

1. Methylierung von XV mit Jodmethyl zu II

1,1 g der Verbindung XV werden mit 360 mg Ätzkali und 900 mg Jodmethyl in 5 ccm Methanol versetzt und 2 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Überführung in wäßrige Salzsäure wird das Pikrat gefällt. Dieses schmilzt aus Methanol umkristallisiert bei 243°. Die aus dem Pikrat in Freiheit gesetzte Base hat nach der Sublimation einen Schmp. von 93°. Ausbeute 100 mg.

2. Methylierung mit Diazomethan

2 g der Verbindung XV werden in 200 ccm Methanol gelöst und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 12-stündigem Stehen wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in 2n-Natronlauge aufgenommen und anteilweise mit insgesamt 500 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wird bis auf 50 ccm abgedampft und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Es scheiden sich 900 mg einer noch gelben Substanz ab, die bei 75° schmilzt. Nach 3-maligem Umkristallisieren aus Petroläther (63°) und anschließender Sublimation bei 140°/1 erhält man 150 mg einer Substanz, die bei 95° schmilzt.

$C_{10}H_{12}O_2N_2$ (192,1)	Ber.	C 62,47	H 6.30	N 14,59
	Gef.	» 62,8	» 6,25	» 14,1

Methylierung von II mit Dimethylsulfat

10 mg der Verbindung II wurden in etwas 2n-Natronlauge suspendiert und mit einem Tropfen Dimethylsulfat geschüttelt. Die Substanz geht zunächst in Lösung; beim gelinden Erwärmen scheidet sich aber bereits die tetramethylierte Verbindung XVI ab. Sie schmilzt bei 164° und gibt mit der oben bereits beschriebenen Substanz keine Depression.

Benzimidazol aus o-Nitranilin

1 g o-Nitranilin wurde in einer Mischung von 5 ccm Ameisensäure und 5 ccm konz. Salzsäure gelöst und überschüssiges Zinn in Folienform zugesetzt. Nach kurzem Kochen wird von überschüssigem Zinn abgegossen und erkalten gelassen. Das sich abscheidende Zinn-Doppelsalz wird mit Natronlauge zerlegt und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Das Benzimidazol zeigt den in der Literatur angegebenen Schmp.

Derivate des Chinoxalins als Isostere der Pteridine

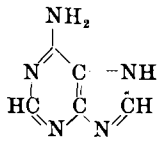
Von *Leopold Horner, Ulrich Schwenk* und *Ernst Junghanns*

(Eingelaufen am 15. Januar 1953)

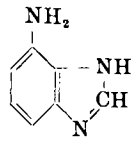
(Mit 11 Figuren im Text)

Die Erkennung des aromatischen Zustandes als eine cyclische Resonanz von 3 Elektronenpaaren bedeutete nicht nur einen bedeutsamen Fortschritt der Theorie, sondern hatte auch eine Reihe sehr praktischer Konsequenzen. So konnte z. B. an einer Reihe biologisch wirksamer Substanzen gezeigt werden, daß der isostere Austausch von Ringsystemen vielfach unter Erhaltung der biologischen Aktivität möglich ist. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür stellen die Untersuchungen auf den Gebieten der Sulfonamide[1]), der Wuchsstoffe[2]), der Antihistaminika[3]) und einiger Vitamine[4]) dar. Im allgemeinen bleibt die physiologische Wirkung erhalten; es kommt aber auch vor, daß die isosteren Vertreter wirksame Antagonisten der natürlichen Modelle sind.

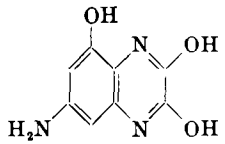
Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit dem isosteren Austausch des Pyrimidinrings gegen den Benzolkern und wurde zu dem Zeitpunkt begonnen, als sich die verschiedensten Arbeitskreise um die Synthese der Folinsäure bemühten. Wir griffen damals dieses



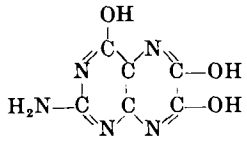
I



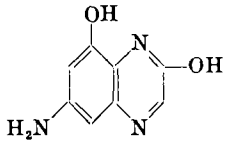
II



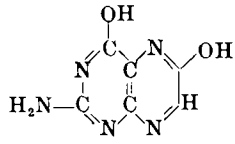
III



IV



V



VI

[1]) Beiheft Nr. 54 (1945) F. Mietzsch, Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfoverbindungen.

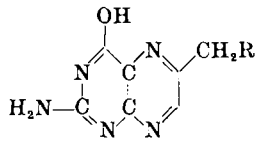
[2]) E. F. Möller, Wuchsstoffe und mikrobiologische Stoffwechselanalyse. Fortschr. chem. Forsch. **2**, 146 (1951).

[3]) P. P. Koelzer, Z. Naturforsch. **5b**, 1 (1950).

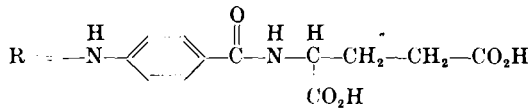
[4]) Z. B.: W. D. Wooley, J. biol. Chemistry **154**, 31 (1944); Proc. Soc. exp. Biol. Med. **55**, 179 (1944).

Arbeitsthema auf, da uns außer dem biologischen Verhalten auch die chemischen und physiologischen Eigenschaften dieser neuen Verbindungen interessierten. Wir erfuhren dann später, daß bereits W. D. Wooley[5]) im Adenin I den Pyrimidinring durch den Benzolkern ausgetauscht hatte (II).

Als Vorarbeiten für die Synthese der isosteren Folinsäure versuchten wir zunächst, die entsprechenden isosteren Verbindungen III und V des Leukopterins (IV) und Xanthopterins (VI) aufzubauen. Im Zuge dieser Untersuchungen gelang uns auch die annähernd isostere Abwandlung des Coffeins, worüber in der voranstehenden Abhandlung berichtet wurde, sowie der Aufbau einiger Chinoxalin-Derivate (X) und (XI) mit der für die Folinsäure (IX) typischen Seitenkette*).



IX



XI: R′ = R

X: R′ = —NH—

Zur Darstellung von Chinoxalinen hat sich die von Hinsberg[6]) angegebene Umsetzung von o-Phenylendiaminen mit 1,2-Dicarbonylverbindungen als die beste Methode bewährt.

Die Umsetzung symmetrisch substituierter 1,2-Dicarbonylverbindungen mit beliebig substituierten o-Phenylendiaminen führt zu einheitlichen Chinoxalinen. Dagegen läßt die Anwendung unsymmetrisch substituierter Reaktionspartner ein Gemisch stellungsisomerer Verbindungen erwarten. Über unsere Bemühungen, die Kondensationsrichtung durch geeignete Substituenten im o-Phenylendiamin-Derivat zu beeinflussen, wird weiter unten berichtet.

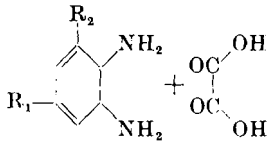
[5]) J. biol. Chemistry **152**, 225 (1944).

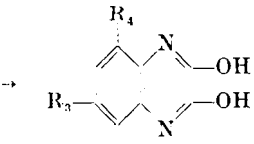
*) Hierüber soll in einer späteren Arbeit berichtet werden.

[6]) Liebigs Ann. Chem. **237**, 327 (1887).

Die Umsetzung mit symmetrischen 1,2-Dicarbonylverbindungen

Folgende Derivate des o-Phenylen-diamins wurden mit Oxalsäure zu 2,3-Dioxy-chinoxalinderivaten umgesetzt:



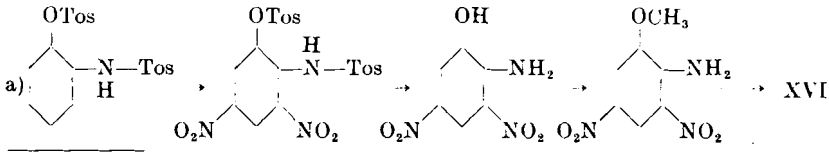


R_1	R_2		R_3	R_4	
NO_2	H	XII	NO_2	H	XVIII
NH_2	H	XIII	NO_2	NO_2	XIX
NO_2	NO_2	XIV	NO_2	NH_2	XX
NO_2	NH_2	XV	NO_2	OCH_3	XXI
NO_2	OCH_3	XVI	NH_2	OCH_3	XXII
NH_2	OH	XVII	NO_2	$HNCOCO_2H$	XXIV

Die Darstellung der erforderlichen o-Phenylendiamin-Derivate in ausreichender Menge und Reinheit war nicht ganz einfach. Die Verbindung XII wurde aus 2,4-Dinitrochlorbenzol über 2,4-Dinitroanilin und dessen partielle Reduktion mit Ammonsulfid nach Heim[7]) dargestellt. Die völlige Reduktion zum 1,2,4-Triaminobenzol XIII gelingt katalytisch mit Raney-Nickel in Methylacetat. Diese Methode ist der Reduktion mit Zinnchlorür nach Salkowsky[8]) überlegen.

Weniger leicht war die Verbindung XIV zugänglich, welche wohl bereits von Nietzki[9]) — allerdings ohne ausreichende Angaben — aus Pikrylchlorid und Ammonsulfid erhalten worden war. Wir gingen vom Pikramid aus, welches in Methylacetat mit wäßrigem Ammonsulfid partiell zur gewünschten Verbindung reduziert werden konnte. Daneben läßt sich noch in schlechter Ausbeute das 1,2,3-Triamino-5-nitrobenzol (XV) gewinnen. Diese Verbindung ist in etwas besserer Ausbeute durch katalytische Hydrierung von Pikramid mit Raney-Nickel zugänglich.

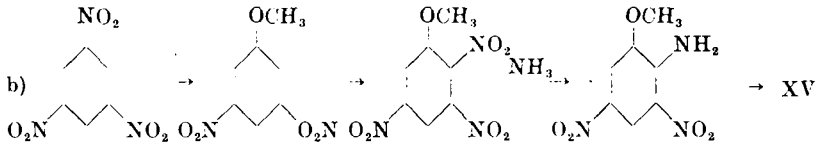
Von besonderem Interesse war die Darstellung der Verbindung XVI, welche sich schließlich als geeignete Ausgangskomponente für das benzol-isostere Leukopterin erwies. Zwei Verfahren führten zum Ziele:



[7]) Ber. dtsch. chem. Ges. **21**, 2305 (1888).
[8]) Liebigs Ann. Chem. **174**, 265 (1874).
[9]) Ber. dtsch. chem. Ges. **30**, 539 (1897).

Nach Bell[10]) lassen sich in o-Tosyl-amino-toluolsulfonat in die 3- und 5-Stellung 2 Nitrogruppen einführen. Durch Einrühren der Ditosyl-Verbindung in konz. Schwefelsäure werden die beiden Tosylreste wieder abgespalten. Die partielle Reduktion zum Oxynitro-o-phenylendiamin gelang trotz weitgehender Änderung der Reaktionsbedingungen nicht. Diese gelang erst nach Verätherung des phenolischen Hydroxyls, welche sich sowohl mit Dimethylsulfat als auch Diazomethan durchführen läßt. Daß wirklich die zur Aminogruppe o-ständige Nitrogruppe von der partiellen Reduktion mit Ammoniumsulfid erfaßt wird, geht aus der glatten Umsetzung von XVI mit Benzil zum Chinoxalin-Derivat hervor.

In bequemerer Weise ist das Ausgangsprodukt für die partielle Reduktion, das 2-Amino-3,5-dinitro-anisol, durch folgende Reaktionen zugänglich:



3,5-Dinitro-anisol (dargestellt aus symmetrischem Trinitrobenzol nach Vermeulen[11]) wird nach Blanksma[12]) zum 2,3,5-Trinitroanisol nitriert und die neu eingeführte Nitrogruppe durch Ammoniak in alkoholischer Lösung gegen die Aminogruppe ausgetauscht. In gleicher Weise gelingt der Austausch der 3-ständigen Nitrogruppe gegen den Glykokollrest. (2,4-Dinitro-6-methoxy-phenylglycin wurde dargestellt zur Aufklärung der Kondensationsprodukte des Nitro-methoxy-phenylendiamins (XVI) mit Glyoxylester.)

Die Synthese des benzol-isosteren Leukopterins (III)

Der erste Versuch wurde vom Triamino-nitro-benzol XV aus unternommen*). Es tritt jedoch insofern eine Komplikation ein, als sich 2 Molekeln Oxalsäure mit XV zur Oxamidsäure XXIV umsetzen. Durch hydrolytische Spaltung mit verd. Lauge bzw. verd. Säure erhält man die Verbindung XX. Das hieraus in erträglicher Ausbeute zugängliche Kondensationsprodukt XXI wurde zunächst katalytisch zur Aminoverbindung XXII hydriert und dann unter schonenden Bedingungen mit Jodwasserstoffsäure zum benzol-isosteren Leukopterin entmethyliert.

[10]) J. chem. Soc. (London) **1931**, 2343.
[11]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **25**, 16 (1906).
[12]) Recueil Trav. chim. Pays-Bas **23**, 111 (1904).
*) Der naheliegende Gedanke, die Kondensation von XVII mit Oxalsäure durchzuführen, ließ sich nicht verwirklichen.

Die Synthese unsymmetrisch substituierter Chinoxaline

Da beim Aufbau der zu Xanthopterin bzw. Folinsäure isosteren Chinoxaline aus o-Phenylen-diamin-Derivaten und unsymmetrischen 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen isomere Chinoxaline zu erwarten waren, wurde zunächst an einfacheren Modellen diese Umsetzung untersucht. Bereits Hinsberg[6]) hat durch solche Kondensationen unsymmetrische Chinoxaline dargestellt, ohne sich allerdings eingehend mit dem Problem der Trennung und Identifizierung der Struktur-Isomeren zu befassen. Dieses Unternehmen wird besonders durch folgende Stoffeigentümlichkeiten erheblich erschwert: a) die Schwerlöslichkeit der Chinoxaline in den üblichen Lösungsmitteln sowie das gleiche relative Löslichkeitsverhältnis der isomeren Paare auch bei Wechsel des Lösungsmittels, b) durch ungenaue und hohe Zersetzungspunkte und c) durch den Umstand, daß bei der analytischen Charakterisierung vor allem die Werte für Stickstoff häufig zu tief ausfallen. Alle diese Eigenschaften finden sich z. Teil in noch verstärktem Maße bei den Purinen und Pteridinen. Diese Gründe sind dafür verantwortlich zu machen, daß auch heute noch nur wenige unsymmetrische Chinoxaline in ihrer Konstitution aufgeklärt sind.

Wir waren zunächst der Ansicht, diese Schwierigkeiten durch einen „Kunstgriff" umgehen zu können: Von dem Aufbau von Pteridinen her ist bekannt, daß bei der Kondensation von 4,5-Diamino-pyrimidinen mit substituierten Dicarbonylen häufig eines der zu erwartenden Isomeren ausschließlich oder sehr bevorzugt entsteht. Wie an einem umfangreichen Material[13]) gezeigt wurde, sind sowohl die individuellen Eigenschaften der Komponenten als auch das p_H des Reaktionsmediums für die Richtung der Kondensation von Bedeutung. So wird der Reaktionsablauf insbesondere von 2 Faktoren bestimmt:

1. Durch die stärkere Basizität der 4-ständigen Aminogruppe. In neutraler Lösung tritt mit Carbonsäure in 4 bevorzugt Salzbildung ein, mit Estern, Aldehyden und Ketonen erfolgt dort die erste Wechselwirkung als Vorbereitung der Kondensation; die 5-ständige Aminogruppe reagiert mit der zum bereits in Reaktion getretenen Carbonyl benachbarten Funktion (ebenfalls Carbonyl, aber auch Hydroxyl oder Halogen).

   In saurem Medium wird die Kondensationsrichtung weitgehend umgekehrt, da die 4-ständige Aminogruppe bevorzugt in den Ammoniumzustand übergeht und somit für eine Anlagerung der Carbonylfunktion untauglich wird.

[13]) A. Albert, Quart. Rew. (Chem. Soc., London) **6**, 226 (1952).

2. Der Reaktionsablauf wird durch die unterschiedliche Reaktionsbereitschaft der Funktionen in der Carbonylkomponente bestimmt, für die folgende Reihenfolge zu bestehen scheint:

Carboxyl > Ester > Aldehydcarbonyl > Ketocarbonyl.

Es schien uns nun möglich, die Basizität der beiden Aminogruppen im o-Phenylen-diamin durch den Einbau einer positivierenden Funktion -- als solche wirkt am stärksten NO_2 — so weit differenzieren zu können, daß die oben unter 2. genannte Reihenfolge für den Kondensationsverlauf wirksam werden könnte.

Die Umsetzung von 3,4-Diamino-nitrobenzol mit Brenztraubensäure hatte folgendes Ergebnis: In alkoholischer Lösung entstand zu etwa $^1/_3$ des gereinigten Endproduktes eine Substanz A mit dem Zers.pkt. 252° sowie eine Substanz B, welche sich bei 226° zersetzte. Kondensierte man 3,4-Diamino-nitrobenzol mit Brenztraubensäure-äthylester, so entstanden als Endprodukte eine Substanz C vom Zers.pkt. 282° (ca. $^1/_3$) sowie als leichter lösliche Substanz wiederum die Verbindung B mit dem Zers.pkt. 226°. Alle Substanzen zeigten analytisch die Zusammensetzung eines Nitro-oxy-methyl-chinoxalins.

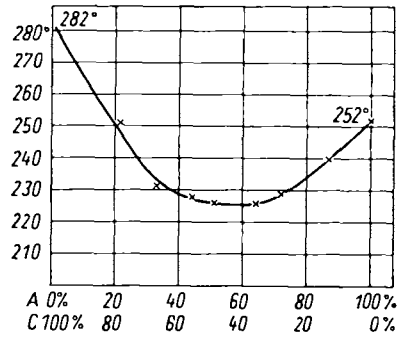


Fig. 1

Eines dieser Isomeren konnte nach der schon von Plöchl[14]) und Hinsberg angewandten Methode der Reduktion eines entsprechend substituierten Nitranilins aufgeklärt werden*).

Die „Substanz" B konnte eindeutig als ein Gemisch der Komponenten A und C erkannt werden. Wie das Schmelzdiagramm zeigt**), stellt B das eutektische Gemisch der beiden höher schmelzenden Isomeren dar.

Daß die Substanzen A und C wirklich im Verhältnis der Stellungsisomerie zueinander stehen, wird auch durch das UV-Absorptionsspektrum belegt.

[14]) Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 6 (1886).

*) Das von diesen Verfassern angegebene Verfahren kann auch heute noch als die einzig brauchbare Methode zur Erkennung der Struktur unsymmetrischer Chinoxaline angesprochen werden.

**) Es bildet sich zunächst eine Schmelze, die sich dann zersetzt.

Die Fig. 2 zeigt, daß die beiden Absorptionskurven einander hinsichtlich Verlauf und Höhe der Extinktion außerordentlich ähnlich sind. Das Isomere C, bei welchem sich NO_2 und OH quasi in „Amphi-Stellung" befinden, absorbiert etwas kurzwelliger. Die Methylgruppe hat auf die Lage und Höhe der Absorptionsmaxima keinen Einfluß, wie ein Vergleich mit Fig. 3 zeigt, in welcher die Absorptionskurven der 2-Oxy-6-(bzw. 7)-nitro-chinoxaline

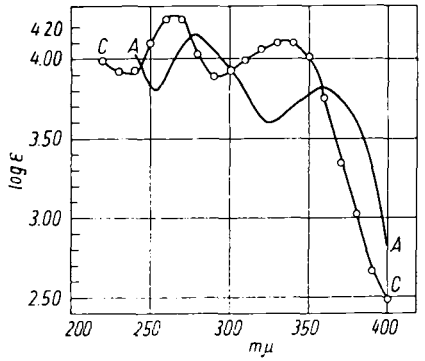


Fig. 2

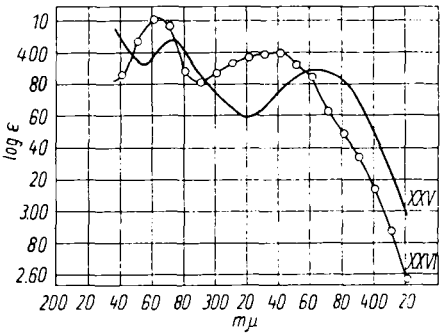
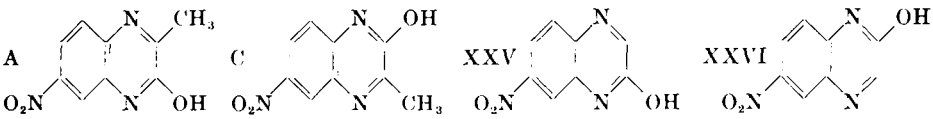


Fig. 3

UV-Absorption (in Methanol)

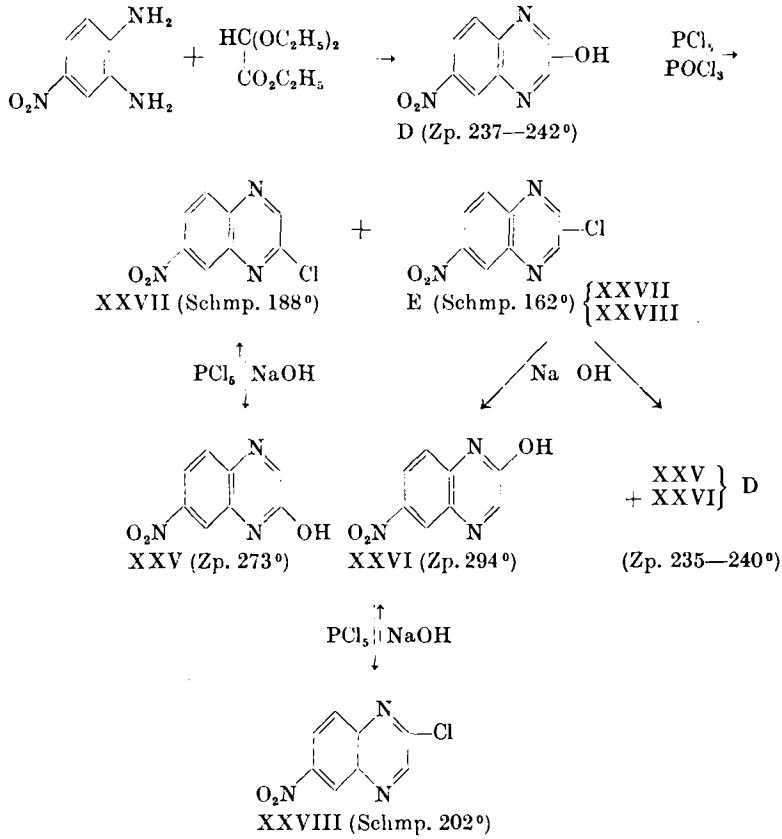


(XXVI und XXV) dargestellt sind. Die Aufklärung dieser beiden zuletzt genannten isomeren Chinoxaline ist ein Beispiel für die Schwierigkeiten, die sich hier bieten.

Die Umsetzung von 3,4-Diamino-nitrobenzol mit Glyoxylsäureester-diäthylacetal in alkoholischer Lösung führte anfänglich immer nur zu einem einzigen Reaktionsprodukt mit unscharfem Zersetzungspunkt zwischen 237–242° (D), welches sich auch durch Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht aufspalten ließ. Wolf und Mitarb.[15]) konnten aus dieser Substanz durch Chlorieren 2 isomere Chlor-nitro-chinoxaline XXVII (Schmp. 184°) und E (Schmp. 162°) erhalten. Die Wiederholung dieser Chlorierung führte uns zu demselben Ergebnis. Auffallend war aber, daß die Substanz XXVII in gut ausgebildeten Nädelchen aus Alkohol und Benzol erhältlich ist, während das Reaktionsprodukt E immer nur in feinfaserigen Mikrokriställchen anfällt.

[15]) J. Amer. chem. Soc. **71**, 6 (1949).

Daraus und aus dem Umstand, daß beim Zumischen wachsender Mengen der Substanz XXVII zu E keine Depression, wohl aber ein konstanter Anstieg des Schmp. zu beobachten ist, wurde geschlossen, daß die „Substanz" E ein Gemisch des Chinoxalins XXVII mit



dem anderen noch unbekannten Isomeren XXVIII darstellt. Das Ergebnis der Hydrolyse mit n/2-Natronlauge bestätigte diesen Verdacht. Aus XXVII erhält man das einheitliche Chinoxalin XXV, welches — wie anschließend durch Synthese gezeigt wird — mit 2-Oxy-7-nitro-chinoxalin identisch ist. Das Chlor-chinoxalin E liefert unter diesen Bedingungen die Substanz XXVI*), sowie erneut

*) Diese Substanz läßt sich auch direkt isolieren, wenn man die Kondensation von XII mit Glyoxylsäureesteräthylacetal in Alkohol in größerer Verdünnung vornimmt. Beim Abkühlen scheidet sich dann XXVI zuerst aus.

ein Gemisch von Oxychinoxalinen, welches sich bei 235—240° zersetzt. Die Richtigkeit dieser Deutung wird dadurch bewiesen, daß die beiden Oxy-chinoxaline XXV und XXVI mit $POCl_3$ und PCl_5 in die einheitlichen Chlor-chinoxaline XXVII und XXVIII zurückverwandelt werden können. Die Substanz vom Zers.pkt. 235—240°

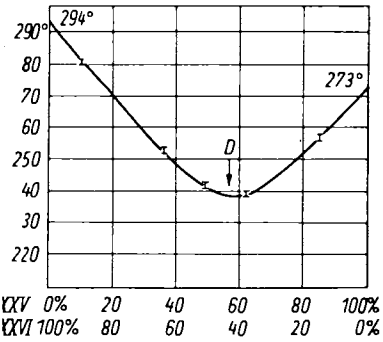


Fig. 4

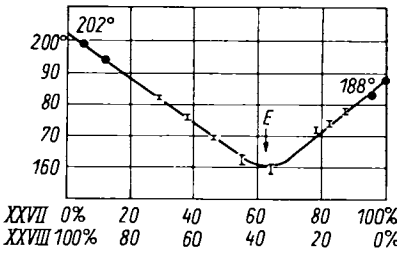
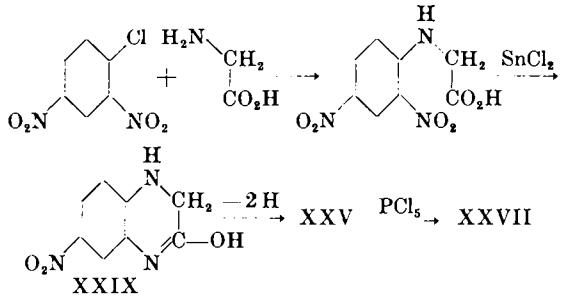


Fig. 5

spaltet sich hierbei wie das Gemisch D in XXVII+E auf. Die Anschauung, daß die Fraktionen D und E Eutektika darstellen, wird durch die in den Fig. 4 und 5 dargestellten Schmelzpunktsdiagramme bestätigt.

In die Konstitution der beiden Chinoxaline XXV und XXVI erhält man durch folgende Reaktionen Einblick:



Die Reduktion des N(2,4-Dinitro-phenyl)-glykokolls mit Zinnchlorür wurde bereits von Waldmann[16]) durchgeführt. Die von ihm für dieses Produkt vorgeschlagene Formel eines doppelten Az-oxy-benzols ist insbesondere im Hinblick auf die Folgereaktionen nicht mehr haltbar. Die Verbindung XXIX geht nämlich durch Behandlung mit Kaliumpermanganat in schwach alkalischer Lösung

[16]) J. prakt. Chem. [2] **91**, 190 (1915).

in das 2-Oxy-7-nitrochinoxalin XXV über, welches sich wieder in das 2-Chlor-7-nitro-chinoxalin XXVII umwandeln läßt. Durch diese Reaktion ist XXIX als Dihydro-chinoxalin erkannt und die Struktur der Verbindung XXV und XXVII eindeutig gesichert.

Unsere weiteren Versuche zielten auf die Darstellung des isosteren Xanthopterins V ab. Deshalb wurde das o-Phenylen-diamin-Derivat XVI mit Glyoxylester-diäthylacetal umgesetzt. Es ließ sich das Chinoxalin XXX vom Zers.pkt. 276° (Konstitution durch Ausschluß erkannt, vgl. unten) sowie das Gemisch der beiden Isomeren vom Zers.pkt. 235—237° isolieren. XXX geht reversibel in die einheitliche Chlorverbindung XXXI über. Das Gemisch spaltet sich unter diesen Umständen in 2 Verbindungen auf, von welchen sich die Verbindung mit dem Schmp. 168° wieder als einheitlich erweist und die Konstitution XXXII besitzt. Die Struktur der einheitlichen Chinoxaline und deren Chlorierungsprodukte wurden durch die Synthese erschlossen, welche sich eng an den oben angegebenen Weg anlehnt.

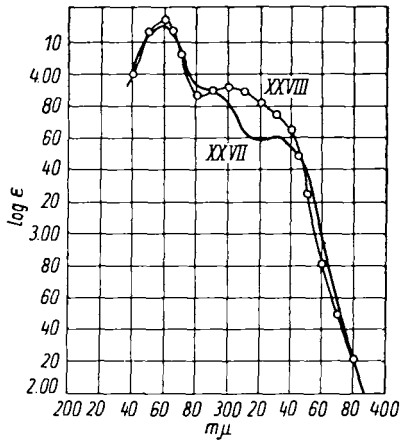
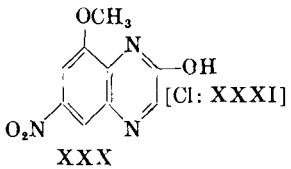
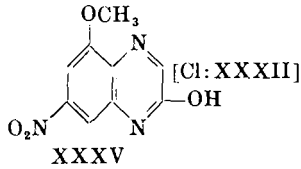


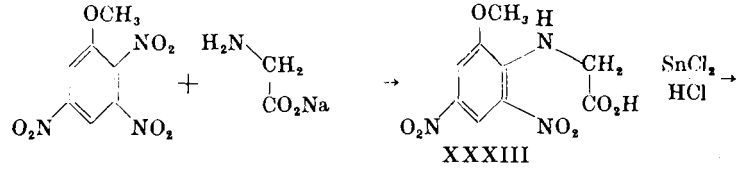
Fig. 6
UV-Absorption der Chlor-nitrochinoxaline XXVII u. XXVIII (in Methanol)



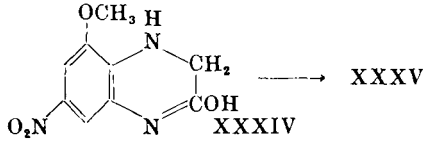
XXX



XXXV

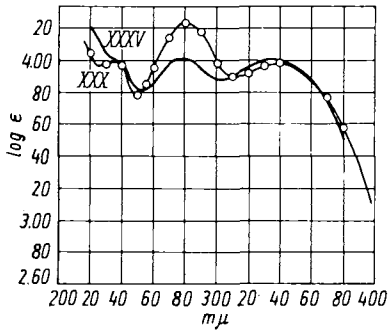


XXXIII



XXXIV → XXXV

Das durch Umsetzung von 2,3,5-Trinitroanisol mit Glykokollnatrium erhaltene N(2,4-Dinitro-6-methoxy)glykokoll XXXIII wurde durch Reduktion mit Zinnchlorür zum Dihydro-chinoxalin-Derivat XXXIV ringgeschlossen und zum 2-Oxy-5-methoxy-7-nitro-chinoxalin XXXV dehydriert. Letzteres läßt sich mit Phosphorpentachlorid in die Chlorverbindung XXXII umwandeln.



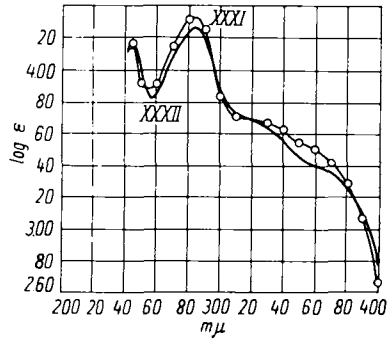
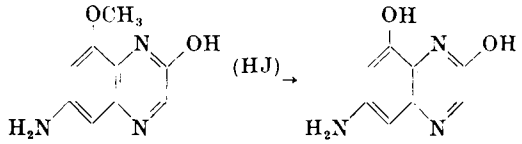


Fig. 7 UV-Absorption (in Methanol) Fig. 8

XXX u. XXXV XXXI u. XXXII

Das isostere Xanthopterin (V) sollte aus XXX durch Reduktion der NO_2-Gruppe (XXXVI) und Entmethylierung zugänglich sein:



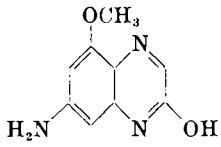
XXXVI V

Da bei der katalytischen Reduktion von XXX mit Raney-Nickel etwas mehr Wasserstoff aufgenommen wurde, als zur Überführung der NO_2- in die NH_2-Gruppe erforderlich ist, wurde die Reduktion mit $FeSO_4$ in ammoniakalischer Lösung durchgeführt. In 70-proc. Ausbeute erhält man ein gut kristallisiertes Produkt, das der Analyse nach die erwartete Base XXXVI ist und 1 Mol Wasser enthält. Das Wasser läßt sich bei 140° abspalten und wird dann innerhalb von 8 Stunden bei Zimmertemperatur wieder aufgenommen.

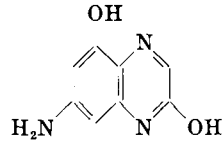
Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure führte wohl zur Ätherspaltung — (die freigewordene phenolische OH-Gruppe im Benzolring läßt sich mit $FeCl_3$ nachweisen, während die OH-Gruppe im Pyrazinring

keine Enolreaktion gibt) —, aber das erhaltene amorphe, braune Produkt, das bis 350° noch nicht geschmolzen ist, konnte bisher noch nicht in analysenreiner Form dargestellt werden.

Führt man die gleiche Reaktionsfolge mit dem isomeren Chinoxalin XXXV durch, so erhält man die gut kristallisierenden Verbindungen XXXVII und Va.



XXXVII



Va

Im Gegensatz zur Verbindung XXX läßt sich XXXV katalytisch zu der in Methanol schwer löslichen Verbindung XXXVII reduzieren. Diese Schwerlöslichkeit von XXXVII macht es möglich, daß man durch Kondensation von XVI mit Glyoxylsäureester und anschließender katalytischer Hydrierung des Gemisches von XXX und XXXV sofort das einheitliche isomere XXXVII erhält, da die Verbindung XXXVI ungleich löslicher in Methanol ist. Die Ätherspaltung von XXXVII führt zu dem mit Isoxanthopterin isosteren 2,5-Dioxy-7-aminochinoxalin (Va).

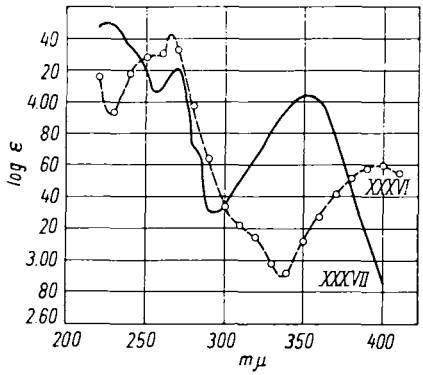


Fig. 9 UV-Absorption (in n/20-NaOH) XXXVI u. XXXVII

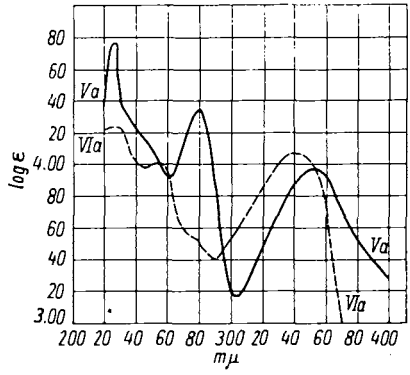


Fig. 10 Isosteres Chinoxalin und Isoxanthopterin (Va) (VIa)

Man erkennt aus der Fig. 10, daß zwischen dem Pteridinderivat und der entsprechenden benzolisosteren Verbindung hinsichtlich der Absorptionsspektren eine weitgehende Analogie besteht. Es sind nur relativ geringfügige Verschiebungen der Maxima sowie Veränderungen der Extinktion festzustellen. Das trifft auch für den

Vergleich von Leukopterin mit der isosteren Verbindung III zu (Fig. 11). Diese Ähnlichkeit der Lichtabsorption gesellt sich also zu den in vieler Hinsicht gemeinsamen anderen Eigenschaften (Löslichkeiten und Schmelzpunkte) bei Pteridinen und den entsprechenden Chinoxalinen.

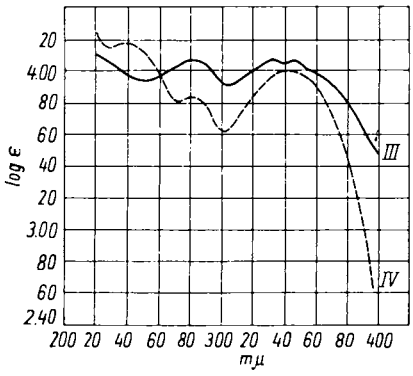


Fig. 11
UV-Spektren (in n/20-NaOH), isosteres Leukopterin (III), Leukopterin (IV)

Zur Direktionswirkung der Nitrogruppe

Wie oben berichtet, gelingt es, aus den Kondensationsansätzen die zu erwartenden isomeren unsymmetrischen Chinoxaline direkt rein zu isolieren oder auf Umwegen über Derivate rein zu erhalten und den einzelnen Stoffen eine Strukturformel zuzuordnen. Die Schmelzpunktsdiagramme gestatten weiterhin, die Zusammensetzung des bei der Synthese anfallenden Gemisches annähernd zu ermitteln. Diese Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tab. 1

o-Phenylendiamin	Dicarbonyl-Verb.	2-Oxy-chinoxalin 6-Nitro-		7-Nitro-
XII	$HO_2C—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH_3$	in Alkohol	3 :	5
		in 2nHCl	1 :	5
XII	$H_5C_2O_2C—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH_3$	in Alkohol	5 :	3
XII	$H_5C_2O_2C–CH(OC_2H_5)_2$	»	4 :	3
XVI	»	»	4 :	3

Aus dieser Zusammenstellung läßt sich herauslesen:

1. In keinem Falle unterdrückt der Einbau einer Nitrogruppe die Bildung von Isomeren.
2. Mit Brenztraubensäure überwiegt der Anteil an 7-Nitro-Isomerem. Bei Kondensation in 2n-Salzsäure tritt nicht, wie beim

2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin beobachtet, eine Umkehr der Reaktionsrichtung ein, im Gegenteil, die Bildung des 7-Nitro-Isomeren ist noch mehr bevorzugt.

3. Bei Anwendung des Brenztraubensäure-äthylesters als Dicarbonylkomponente kehrt sich das Verhältnis der gebildeten Isomeren um. Dieses Ergebnis wird verständlich, wenn man annimmt, daß das Ketocarbonyl dem Estercarbonyl in seiner Kondensationsbereitschaft mit der induktiv weniger geschwächten Aminogruppe überlegen ist.

4. Die Umsetzungen von XII und XVI mit Glyoxylesterdiäthylacetal deuten darauf hin, daß
   a) die Entacetalisierung schneller als die Kondensation abläuft, und
   b) daß die freigelegte Aldehydgruppe die Estergruppe an Reaktionsfähigkeit übertrifft.

Beschreibung der Versuche

3,5-Dinitro-1,2-phenylendiamin (XIV) und *1,2,3-Triamino-5-nitrobenzol* (XV)

Bereits Nietzky[9]) hat diese beiden Stoffe durch Einwirkung von wäßrigem Ammoniumsulfid auf Pikrylchlorid gewonnen. Seine Angaben sind jedoch so spärlich und die Ausbeute nach seinem Verfahren so wechselhaft, daß wir einen eigenen Weg beschritten haben, welcher zu einigermaßen reproduzierbaren Ergebnissen führt. 19 g Pikramid wurden in 400 ccm Methylacetat heiß gelöst und durch den Rückflußkühler mit 200 ccm einer wäßrigen Ammoniumsulfidlösung versetzt. (Diese wurde aus 100 ccm konz. Ammoniaklösung und 100 ccm Wasser durch Einleiten von Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung bereitet.) Es wurde 15 Min. lang gekocht, dann das Methylacetat auf dem Wasserbad abgedampft, der feste Rückstand durch Absaugen von flüssigen Anteilen befreit, mit 1 n-Salzsäure durchgearbeitet und erneut abgesaugt. Beim Versetzen dieses Filtrats mit der gleichen Menge konz. Salzsäure scheidet sich das Chlorhydrat von XV in gelben Nadeln ab. Dieses wird in Wasser aufgenommen und daraus mit verd. Ammoniak die Base in Freiheit gesetzt. Schmp. 260° u. Z. Ausbeute 2 g.

Der Rückstand, welcher sich nicht in 1 n-Salzsäure löst, enthält die gesamte Menge an XIV. Dieses läßt sich durch heiße 20-proc. Salzsäure von elementarem Schwefel abtrennen. Die Base selbst erhält man aus dem Filtrat durch Verdünnen mit Wasser. Nach dem Umkristallisieren aus wenig Eisessig lassen sich 7 g des 3,5-Dinitro-1,2-phenylendiamins vom Schmp. 210° isolieren.

Ist man an der Gewinnung des Triamins XV interessiert, so erhitzt man den Ansatz nach dem Abdestillieren des Methylacetats nochmals 1 Stunde mit 200 ccm Ammoniumsulfidlösung auf dem Wasserbad. Die Ausbeute von XV steigt dann auf Kosten von XIV auf 9 g.

Natriumsulfid ließ sich an Stelle von Ammoniumsulfid nicht verwenden, da die durch Hydrolyse entstehende Natronlauge Ammoniak aus den Reduktionsprodukten abspaltet.

Katalytische Hydrierung von Pikramid zum 1,2,3-Triamino-*5-nitro-Benzol* (XV)

10 g Pikramid werden in 300 ccm Methylacetat mit 3 g Raney-Nickel so lange unter Wasserstoff geschüttelt, bis 6,3 l Wasserstoff aufgenommen worden sind. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Destillationsrückstand mit kalter 1n-Salzsäure durchgearbeitet. Mit der gleichen Menge konz. Salzsäure läßt sich hieraus das Chlorhydrat von XV abscheiden. Die Ausbeute beträgt 3 g = 30%.

Das 3,5-Dinitro-1,2-phenylendiamin konnten wir auf katalytischem Wege nicht in reiner Form gewinnen.

1,2,4-Triaminobenzol (XIII)

3 g 2,4-Dinitranilin werden in 150 ccm Methylacetat mit 3 g Raney-Nickel hydriert. Unter Ausschluß von Luft wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird bei 1 Torr destilliert. Bei 200° geht ein braunes Öl über, welches sich in 1n-Salzsäure löst und beim Versetzen mit konz. Salzsäure und Anreiben farblose Kristalle des Chlorhydrats abscheidet. Ausbeute 1,2 g. Man kann auch den Rückstand, der nach dem Abdampfen des Methylacetats verbleibt, direkt in 1n-Salzsäure aufnehmen und dann mit konz. Salzsäure ausfällen. Man erhält auf diesem Wege das Chlorhydrat des Triamins XIII in 40-proc. Ausbeute.

3,5-Dinitro-2-aminophenol

1 Mol o-Aminophenol wird mit 2 Mol *p-Toluol-sulfochlorid* in 750 ccm über Ätznatron getrocknetem Pyridin gelöst und über Nacht stehen gelassen. Beim Versetzen mit Wasser scheidet sich ein Öl ab, welches bald erstarrt und aus Eisessig (1:3) umkristallisiert wird. Schmp. 144°.

Die Nitrierung erfolgt nach Bell[10]) in warmem Eisessig. 100 g O-N-Ditosyl-aminophenol werden in 500 g Eisessig bis zur Lösung erwärmt, auf 70° abkühlen lassen und unter Kühlung 30 ccm Salpetersäure ($d = 1{,}52$) mit 30 ccm Eisessig verdünnt hinzugegeben. Wenn das Reaktionsgemisch durch Kühlen wieder 70° erreicht hat, gibt man nochmals 70 ccm Salpetersäure in 70 ccm Eisessig hinzu, wobei keine Temperaturerhöhung mehr eintritt. Man läßt dann so lange bei 70° stehen, bis sich die Kristalle der Dinitroverbindung vom Schmp. 186° abscheiden.

Zur Abspaltung der Tosylgruppen wird die Substanz in der 5-fachen Menge konz. Schwefelsäure durch Erhitzen auf dem Wasserbad gelöst und nach dem Erkalten in Wasser gegossen. Man erhält einen gelben voluminösen Niederschlag vom Schmp. 218°.

Vor der Methylierung empfiehlt sich die Reinigung des Phenols über das Natriumsalz. Zu diesem Zwecke werden 40 g in 250 ccm 2n-Natronlauge in der Hitze gelöst. Beim Abkühlen scheidet sich das Natriumsalz in verfilzten blutroten Nadeln ab. Aus der Mutterlauge läßt sich beim Ansäuern nur noch etwa 1 g Dinitroaminophenol gewinnen.

2,3,5-Triaminophenol-hydrochlorid (XVII)

50 g Zinnchlorür werden in 250 ccm 96-proc. Alkohol gelöst und trockene Salzsäure bis zur Sättigung eingeleitet. Zu der heißen Lösung läßt man langsam eine Lösung von 10 g 3,5-Dinitro-aminophenol in Alkohol hinzutropfen. Das Chlorhydrat des Triaminophenols (XVII) fällt dann aus. Zu dessen möglichst vollständiger Abscheidung sättigt man die Reaktionslösung nochmals mit HCl. Zur Abtrennung von Spuren an Zinn wurde das Chlorhydrat in Wasser aufgenommen, das Zinn mit Schwefelwasserstoff entfernt und das Filtrat bis zur Abscheidung des Salzes eingedampft. Die Ausbeute beträgt 6 g = 57%.

$C_6H_{11}ON_3Cl_2$ (212)	Ber.	C 34,0	H 5,2	N 19,8
	Gef.	» 33,7	» 5,5	» 18,5

2-Amino-3,5-dinitro-anisol

a) Methylierung mit Diazomethan. Zu einer Lösung von 500 mg 3,5-Dinitro-2-aminophenol in 200 ccm Äther werden 100 ccm einer ätherischen Diazomethanlösung zugesetzt. Nach einer halben Stunde hat sich ein gelbes Produkt abgeschieden, das sich aus Alkohol umkristallisieren läßt, Schmp. 176°.

b) Methylierung mit Dimethylsulfat. 40 g des oben beschriebenen Natriumsalzes von Dinitro-aminophenol werden in 200 ccm Wasser mit 50 ccm Dimethylsulfat versetzt. Da das Natriumsalz in der Kälte im Wasser schwer löslich ist, wird die Umsetzung in Suspension und unter Schütteln in einem siedenden Wasserbad durchgeführt. Der Verbrauch an Alkali wird durch den Übergang der Reaktionslösung von Rot nach Gelb angezeigt. Nach erfolgtem Farbumschlag gibt man in kleinen Anteilen soviel Natronlauge zu, daß die Lösung gerade wieder rot wird. Die Methylierung ist dann auch weitgehend abgeschlossen, da sich bei der Aufarbeitung des roten Filtrates nur noch 0,5 g des Phenols zurückgewinnen lassen. Nach beendeter Umsetzung saugt man das gelbe Reaktionsprodukt ab, welches roh bereits bei 175° schmilzt und direkt weiterverarbeitet werden kann. Mit dem nach a) dargestellten Präparat tritt keine Schmp.-Depression ein. Aus 100 g O-N-Ditosyl-aminophenol erhält man schließlich 36,5 g Dinitro-amino-anisol gleich 70%.

2,3-Diamino-5-nitroanisol (XVI)

65 g des nach dem Verfahren b) oder dem von Blanksma beschriebenen Weg[13]) gewonnenen Dinitro-amino-anisols werden in 1 l Äthylalkohol suspendiert, auf dem Wasserbad gekocht und im Abstand von 45 Min. 5-mal mit jeweils 100 ccm Ammoniumsulfidlösung (wie S. 225 dargestellt) versetzt. Nach 4- bis 6-stündiger Kochdauer wird der Alkohol bis auf 500 ccm abgedampft und die Lösung der Kristallisation überlassen. Der voluminöse rote Niederschlag wurde abgesaugt, in 600 ccm kochender 2n-Salzsäure gelöst und mit 100 ccm konz. Salzsäure versetzt. Beim Erkalten erscheinen die gelben Nadeln des salzsauren Diamins (XVI). Dieses wird in 750 ccm Wasser heiß gelöst und mit Ammoniak die freie Base ausgefällt. Ausbeute 24 g = 44% Schmp. 162°[17])

$C_7H_9O_3N_3$ (183) Ber. N 23,0 Gef. N 22,9

Das Fortschreiten der Reaktion ist daran zu erkennen, daß das schwer lösliche Dinitro-amino-anisol langsam verschwindet.

2,3-Diphenyl-5-methoxy-7-nitro-chinoxalin (XXIII)

0,5 g 2,3-Diamino-5-nitro-anisol und 0,5 g Benzil werden in 10 ccm Alkohol gelöst und 10 Min. auf dem Wasserbad gekocht. Nach dem Erkalten fallen gelbliche Nadeln aus, die aus Alkohol umkristallisiert bei 212° schmelzen.

$C_{21}H_{15}O_3N_3 \cdot {}^1/_2C_2H_5OH$ (380) Ber. C 69,5 H 4,7
Gef. » 69,4 » 4,8

Kondensation von XII, XIV, XV und XVI mit Oxalsäure

2,3-Dioxy-6-nitro-chinoxalin (XVIII)

1 g Nitrophenylendiamin wird in Analogie zu den Angaben von Hinsberg[6]) mit 5 g Oxalsäure 1 Stunde auf 160° im Ölbad erhitzt. Die Schmelze wird nach dem Verdampfen des Reaktionswassers fest. Sie wird in 250 ccm 1n-Natronlauge aufgekocht und mit Salzsäure heiß angesäuert und filtriert. Beim Stehen über

[17]) W. Borsche, Ber. dtsch. chem. Ges. **50**, 1348 (1917) gibt für diese Verbindung einen Schmp. von 132° an. Es handelt sich wahrscheinlich um einen Druckfehler.

Nacht scheiden sich gelbbraune Nadeln ab, die aus Wasser umkristallisiert bei 355° schmelzen.

$C_8H_5O_4N_3 \cdot H_2O$ (225)	Ber.	C 42,7	H 3,1	N 18,7
	Gef.	» 42,6	» 3,2	» 18,8

Die Umsetzung mit Oxalester verlief beim Nitrophenylendiamin (XII) negativ.

5,7-Dinitro-2,3-dioxy-chinoxalin (XIX)

Nach den oben beschriebenen Angaben erhält man aus XIV und Oxalsäure Kristalle vom Schmp. 270°.

$C_8H_4O_6N_4$ (252)	Ber.	C 38,0	H 1,6
	Gef.	» 38,2	» 1,7

Die Nitro-dioxy-chinoxaline XVIII und XIX lösen sich in heißer 2n-Natronlauge mit tiefroter Farbe auf und lassen sich mit Salzsäure wieder ausfällen. Manchmal dauert die Abscheidung einige Zeit. Sowohl das Mononitro- als auch das Dinitro-dioxy-chinoxalin lassen sich aus der etwa 250-fachen Menge Wasser umkristallisieren.

5(2,3-Dioxy-7-nitro-chinoxalin)-oxamidsäure (XXIV)

10 g fein gepulvertes Triamino-nitro-benzol (XV) oder dessen Chlorhydrat werden mit 50 g ebenfalls fein gepulverter Oxalsäure im Ölbad 2 Stunden auf 210° erhitzt. Die Schmelze wird gerührt, um das Heraussublimieren der überschüssigen Oxalsäure zu erleichtern. Nach dem Erkalten löst man die Schmelze in 1 l siedender 1n-Natronlauge auf und gibt dann soviel Salzsäure hinzu, bis die rote Lösung sich eben gelb färbt. Nach Stehen über Nacht fällt das Natriumsalz von XXIV als gelbes Kristallpulver aus.

$C_{10}H_5O_7N_4Na$ (316) Ber. Na 7,25 Gef. Na 6,25

Löst man das Natriumsalz von XXIV in der 25-fachen Menge konz. Salzsäure, so scheidet sich im Verlaufe weniger Minuten die freie Säure XXIV in Form hellgrauer Kristalle ab. Diese werden mit Wasser, Alkohol und Äther gewaschen und getrocknet. Bei 300° tritt langsam Zersetzung ein.

$C_{10}H_6O_7N_4$ (294)	Ber.	C 40,9	H 2,0	N 19,0
	Gef.	» 40,9	» 2,6	» 18,4

Auf eine weitere Reinigung mußte verzichtet werden, da sich die Substanz beim Umkristallisieren aus Wasser langsam verändert.

Die Oxamidsäure XXIV kann man auch direkt erhalten, wenn man die Oxalsäureschmelze in Natronlauge löst und mit Salzsäure stark ansäuert.

2,3-Dioxy-5-amino-7-nitro-chinoxalin (XX)

Der Schmelzkuchen der Umsetzung zwischen Oxalsäure und Triamino-nitro-benzol XV wird 4 Stunden mit 1n-Natronlauge gekocht, anschließend filtriert und die blutrote Lösung bis zur Gelbfärbung angesäuert. Nach längerem Stehen scheidet sich XX in goldgelben Kristallen aus. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser (1:1000) erhält man ein Produkt, welches sich bei 300° unter langsamer Schwärzung zersetzt. Aus 10 g des salzsauren Triamino-nitro-benzols lassen sich 7 g XX gewinnen.

$C_8H_6O_4N_4$ (222)	Ber.	C 43,2	H 2,7	N 25,3
	Gef.	» 43,7	» 3,1	» 24,7

Das Amin löst sich bereits in der Kälte in konz. Salzsäure und fällt beim Verdünnen mit Wasser wieder aus. Mit Natronlauge bildet sich ein in der Kälte unlösliches rotes Natriumsalz.

Man kann die Umwandlung von XXIV in XX auch durch Kochen mit Salzsäure bzw. durch längeres Kochen mit Wasser bewirken. Diazotierung und anschließende Verkochung führte immer nur zu amorphen Produkten.

Die Umsetzung von XXIV und XX mit Diazomethan verläuft uneinheitlich.

2,3-Dioxy-5-methoxy-7-nitro-chinoxalin (XXI)

6 g XVI werden mit 30 g Oxalsäure 1 Stunde auf 200° erhitzt. Der Schmelzkuchen wird in 500 ccm 1n-Natronlauge aufgenommen, filtriert und mit Salzsäure ausgefällt. Das Kondensationsprodukt wird abgesaugt und kann aus Wasser (1:500) oder Eisessig (1:100) umkristallisiert werden. Schmp. 285° u. Z.

$C_9H_7O_5N_3 \cdot {}^1/_2H_2O$ (246)	Ber.	C 43,9	H 3,3
	Gef.	» 43,9	» 3,3

2,3-Dioxy-5-methoxy-7-amino-chinoxalin (XXII)

Das aus Eisessig umkristallisierte 2,3-Dioxy-5-methoxy-7-nitro-chinoxalin wird in verd. Natronlauge (3 Mol) gelöst, filtriert und mit Raney-Nickel hydriert. Nach der Reduktion wird vom Katalysator abgesaugt und mit Eisessig (4 Mol) angesäuert. Nach kurzer Zeit scheidet sich die gelbe Verbindung XXII ab. Das Hydrierungsprodukt läßt sich aus Wasser oder Eisessig umkristallisieren.

$C_9H_9O_3N_3$ (207)	Ber.	C 52,2	H 4,4
	Gef.	» 52,5	» 4,5

2',3,5-Trioxy-7-amino-chinoxalin (III)

5 g der Verbindung XXII werden in 50 ccm Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) gekocht. Nach 1 Stunde kristallisieren aus der kochenden Lösung die Kristalle des Jodhydrates von III aus. Es wird in Wasser gelöst und mit Natriumacetat die Base in Freiheit gesetzt. Aus Wasser erhält man gelbe Nädelchen, die sich bei 300° langsam bräunen.

$C_8H_7O_3N_3$ (193)	Ber.	C 49,7	H 3,6	N 21,8
	Gef.	» 49,2	» 3,6	» 21,4

Für die Messung des UV-Spektrums wurde bei 300°/0,5 sublimiert. Mit Eisenchlorid entsteht eine olivgrüne Färbung.

Darstellung und Aufklärung „unsymmetrischer" Chinoxaline

Kondensation von 3,4-Diamino-nitrobenzol (XII) *mit Brenztraubensäure*

5 g XII werden in 150 ccm Äthanol gelöst und mit 3,5 g Brenztraubensäure (geringer Überschuß) 5 Min. zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich bräunliche Kristalle ab. Durch schrittweises Einengen der Kondensationslösung erhält man verschiedene Fraktionen (insgesamt 6 g entspr. 90% Rohausbeute), aus denen man durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol und Essigester unter Klären mit Kohle folgende Fraktionen erhält:

1 g (15%) fast farblose schwerer lösliche Substanz vom Zp. 252° (A).

2,6 g (40%) farblose leichter lösliche Substanz. Zp. 226° (B).

$C_9H_7O_3N_3$ (205)	Ber.	C 52,7	H 3,4	N 20,5
A	Gef.	» 53,0, 53,2, 52,4	» 3,4, 3,4, 3,6	» 20,4, 20,5, 20,3
B	Gef.	» 53,6, 53,5	» 3,8, 3,7	» 18,9, 18,9

Die Substanzen A und B lösen sich in 1n-Natronlauge und Soda und werden durch Säuren wieder ausgefällt. Längeres Erhitzen in Lauge zerstört die Verbindungen. Diese lösen sich gut in Alkohol, Eisessig, Essigester und Dimethylformamid, kaum in Benzol, Äther und Wasser.

Die Kondensation läßt sich auch in 2n-Salzsäure durchführen:

3 g XII werden in 40 ccm konz. Salzsäure gelöst und mit 200 ccm Wasser und 1,5 ccm Brenztraubensäure versetzt. Es scheidet sich in der Kälte nach einiger Zeit, rascher beim Erwärmen ein bräunlicher Niederschlag ab. Man läßt über Nacht stehen, filtriert und fällt den Niederschlag aus 1n-NaOH durch Zugabe von Salzsäure um. Man erhält 3,4 g (85%) einer schwach bräunlichen Substanz mit dem Zp. 238—240°, die nach Fig. 1 85—87% an A enthält.

Kondensation von XII *mit Brenztraubensäureester*

5 g XII wurden in 150 ccm Äthanol gelöst und mit 4,5 g Brenztraubensäureäthylester (dargestellt nach R. Kuhn und Dury[18]) 45 Min. lang zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde wie oben aufgearbeitet. Die Rohausbeute betrug 90%. Durch fraktionierte Kristallisation ließen sich folgende Anteile isolieren:

1,2 g (18%) fast farblose schwerer lösliche Substanz C, Zp. 282°.

3 g (45%) fast farblose leichter lösliche Substanz vom Zp. 226° (identisch mit B vom vorigen Versuch).

$C_9H_7O_3N_3$ (205)	Ber.	C 52,7	H 3,4	N 20,5
C	Gef.	» 53,7, 53,6	» 3,7, 3,5	» 20,11, 20,2
B	Gef.	» 53,8, 54,0	» 3,6, 3,7	» 20,3 , 20,5

2-Oxy-3-methyl-7-nitro-3,4-dihydro-chinoxalin

5 g N-(2,4-Dinitrophenyl)-alanin[19]) werden in 50 ccm Äthanol gelöst und in der Siedehitze mit 50 ccm Ammonsulfidlösung durch den Rückflußkühler auf einmal versetzt. Man läßt 30 Min. weiterkochen und dann erkalten. Die ausgeschiedenen roten Nadeln werden abgesaugt, in Wasser wieder aufgelöst und mit verd. Salzsäure wird die Dihydroverbindung gefällt. Es ist auffällig, daß der Niederschlag, den man sofort nach dem Ausfällen trocken gesaugt hat, nach etwa 5 Min. wieder eine pastenartige Konsistenz annimmt und dann nochmals beim Absaugen Lösungsmittel abgibt. Wenn man den Niederschlag nach dem Fällen längere Zeit stehen läßt und erst dann absaugt, so tritt diese Erscheinung nicht auf. Die Substanz läßt sich aus Wasser und aus Alkohol umkristallisieren. Man erhält 2 g (50%) an schönen gelben Nädelchen, die bei 225° u. Z. schmelzen.

$C_9H_9O_3N_3$ (207)	Ber.	C 52,2	H 4,4	N 20,3
	Gef.	» 51,7	» 4,5	» 19,3

2-Oxy-3-methyl-7-nitro-chinoxalin

Zu 500 mg der Dihydroverbindung, die in 10 ccm Wasser suspendiert worden waren, gibt man 300 mg Ätznatron in 15 ccm Wasser gelöst und 3 ccm 35-proc. Wasserstoffsuperoxyd und erhitzt so lange zum Sieden, bis alle gelben Kriställchen mit roter Farbe in Lösung gegangen sind. Gegebenenfalls wird von braunen Verunreinigungen abfiltriert. Nach dem Erkalten fällt man mit verd. Salzsäure das Chinoxalin aus und kristallisiert aus Alkohol um. Man erhält 200 mg (40%) an fast farblosen Kriställchen, die bei 252° u. Z. schmelzen und mit der Substanz A aus der Kondensation von XII mit Brenztraubensäure identisch sind. Der Mischschmp. zeigt keine Depression. Die unten beschriebenen Umsetzungsprodukte mit Diazomethan sind ebenfalls identisch.

$C_9H_7O_3N_3$ (205)	Ber.	C 52,7	H 3,4	N 20,5
	Gef.	» 52,3	» 3,7	» 20,9

[18]) Liebigs Ann. Chem. **564**, 32 (1949).

[19]) E. Abderhalden u. Blumberg, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **65**, 320 (1910).

2-Methoxy-3-methyl-7-nitro-chinoxalin

Je 400 mg der analysenreinen und auf verschiedenem Wege gewonnenen Substanz A wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit 100 ccm ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Die Stickstoffentwicklung ist gering. Nach einer Stunde wurde der Äther mit dem überschüssigen Diazomethan abgedampft und bis auf 10 ccm eingeengt. Über Nacht kristallisiert eine Substanz aus, die nach 2-maligem Umkristallisieren aus Benzol schließlich 50 mg hellrote Kriställchen vom Schmp. 215° ergab. Der Mischschmp. der nach verschiedenen Methoden dargestellten und methylierten Substanz A lag ebenfalls bei 215°.

$C_{10}H_9O_3N_3$ (219)	Ber.	C 54,8	H 4,1
	Gef.	» 54,6	» 4,1

Kondensation von 3,4-Diamino-nitrobenzol (XII) mit Glyoxylsäure-äthylester-diäthylacetal

8 g XII werden in 300 ccm Äthanol gelöst und mit 9 ccm Glyoxylsäure-äthylester-diäthyl-acetal 15 Min. zum Sieden erhitzt. Schrittweises Einengen und Umkristallisieren der erhaltenen Kristallfraktionen (Rohausbeute etwa 80%) aus Alkohol und Essigester führt schließlich zu 1,5 g (15%) an gelblichen Kriställchen vom Zp. 294° (XXVI) und 3,5 g (35%) einer gelblichen Substanz vom Zp. 235—237° (D).

Weniger vorsichtiges Aufarbeiten führte bei den ersten Ansätzen nur zu einem einzigen Produkt mit dem Zp. 240—242° (D), das sich auch durch 3-maliges Umkristallisieren nicht aufspalten ließ.

$C_8H_5O_3N_3$ (191)	Ber.	C 50,3	H 2,6
	Gef.	» 50,2	» 3,0

Die Substanzen lösen sich in 1n-Natronlauge und Soda. Sie sind gut in Alkohol, Eisessig und Essigester, kaum in Wasser, Äther und Benzol löslich.

Chlorierung nach Wolf und Mitarb.[15]), zu E, XXVII und XXVIII

3 g eutektisches Oxy-nitro-chinoxalin (D) werden mit 8 ccm $POCl_3$ und 2,5 g PCl_5 eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Dann gießt man die braune Schmelze auf 100 g Eis, läßt den Niederschlag 2 Stunden absetzen, saugt ab und löst in Benzol. Nach Klären mit Kohle wird mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt und zur Kristallisation hingestellt. Die fraktionierte Kristallisation ergibt:

Aus 3 g Gemisch (D) (235—237°) 0,3 g farblose Kristallnadeln (etwa 10%), Schmp. 188° (XXVII), 1,5 g farblose Kriställchen (etwa 45%), Schmp. 162° (E).

Aus 2 g der Substanz vom Zp. 294° (XXVI) 1,5 g (70%), Schmp. 202° (XXVIII).

Aus 1 g der unten beschriebenen Substanz vom Zp. 273° (XXV) 0,6 g (60%), Schmp. 188° (XXVII).

$C_8H_4O_2N_3Cl$ (209,6)	Ber.	C 45,8		H 1,9	Cl 16,9
(XXVII)	Gef.	» 45,4, 45,6		» 2,2, 2,5	» 16,9, 16,7
(XXVIII)	»	» 46,1, 46,3		» 2,2, 2,5	» 16,8, 16,8

Die Chlor-nitro-chinoxaline sind unlöslich in Wasser, leicht löslich in Benzol, weniger leicht in Alkohol, Äther und Petroläther.

Die Oxy-nitro-chinoxaline

2 g Chlor-nitro-chinoxalin werden in 50 ccm Wasser suspendiert und mit 10 ccm 2n-Natronlauge erhitzt, bis alles gelb in Lösung gegangen ist. Dann wird angesäuert und erkalten gelassen. Der Niederschlag wird aus Alkohol umkristallisiert.

Aus 2 g der Substanz XXVIII vom Schmp. 202°: 1,3 g (70%) XXVI, Zp. 294° als schwach gelbliche Kristallnädelchen.

Aus 2 g der Substanz (XXVII) vom Schmp. 188°: 1,2 g (60%) XXV, Zp. 273° als schwach gelbliche Kristallnädelchen.

Aus 2 g der Substanz E vom Schmp. 162°: 0,3 g (15%) XXVI, Zp. 294° und 1,0 g (55%) eutektisches Gemisch D, Zp. 235—240°.

Reduktion von N-(2,4-Dinitro-phenyl)-glycin mit Zinnchlorür zu XXIX

2,5 g N(2,4-Dinitro-phenyl)-glycin werden in 100 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 7,5 g Zinnchlorür in 100 ccm mit Salzsäuregas gesättigten Alkohols versetzt. Nach 2-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die gelbe Lösung i. V. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Man erhält 1,2 g (60%) des gelben Reduktionsproduktes.

Oxydation zum Chinoxalin XXV

Die Oxydation des Dihydro-chinoxalins XXIX läßt sich wie bei der Aufklärung des Kondensationsverlaufs mit Brenztraubensäure mit Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung durchführen.

Besser führte die Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwach alkalischer Lösung zum Ziel.

2 g 2-Oxy-7-nitro-3,4-dihydro-chinoxalin (XXIX) werden in 50 ccm Wasser aufgeschlämmt und mit 7 ccm 2n-Natronlauge versetzt, wobei sich fast alles mit dunkelroter Farbe löst. Man gibt 1 g Kaliumpermanganat gelöst in 50 ccm Wasser hinzu und erwärmt auf dem Wasserbad so lange, bis der ausgefallene Braunstein sich gut abgesetzt hat. Der Niederschlag wird nach Filtrieren 2-mal mit 20 ccm kalter 0,5n-Natronlauge ausgezogen. Aus den vereinigten Filtraten fällt man mit Salzsäure aus. Nach dem Absetzen wird der bräunliche flockige Niederschlag abgesaugt und mit Kohle aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält 1,1 g (etwa 50%) noch schwach bräunlich gefärbte Kriställchen, die bei 270—273° u. Z. schmelzen.

Der Mischschmp. mit XXVI liegt bei 235—240°, mit XXV bei 271°. Durch Chlorieren wird ein Chlor-nitro-chinoxalin erhalten das mit XXVII identisch ist und bei 188° schmilzt.

Kondensation von 3,4-Diamino-5-methoxy-nitro-benzol (XVI) mit Glyoxylsäure-äthylester-diäthylacetal zu XXX und F

Kondensation und Aufarbeitung wurde , wie bereits oben beschrieben, durchgeführt. Durch wiederholtes Umkristallisieren erhält man aus 8 g XVI 1.7 g (15%) fast farblose Kriställchen vom Zp. 276° (XXX) und 4,0 g (35%) schwach gelbliche Kristalle vom Zp. 230—235° (F).

$C_9H_7O_4N_3$ (221)	Ber.	C 48,9	H 3,2	N 19,0
	Gef.	» 48,8	» 3 3	» 19,0

Die analytischen Daten beziehen sich auf ein Isomerengemisch vom Zp. 245°. Das einheitliche Isomere XXX ergab N 18,58.

Die Chlorierung wurde, wie oben bereits beschrieben, durchgeführt.

Aus 2 g XXX (Zp. 276°) wurden 1,7 g (80%) XXXI vom Schmp. 224° als farblose Kristallnadeln erhalten.

2 g eutektisches Gemisch F vom Zp. 230—235° ergaben:

a) 0,2 g (10%) des Chlorierungsproduktes XXXII vom Schmp. 168° als farblose Kristallnadeln.

b) 1,3 g (60%) des Chlorierungsproduktes G vom Schmp. 155° als farblose Kristallnädelchen.

1 g XXXV vom Zp. 276° ergab 0,7 g (65%) des farblosen Umsetzungsproduktes XXXII vom Schmp. 168°.

$C_9H_6O_3N_3Cl$ (239,7)	Ber.	C 45,1	H 2,5	N 17,5
G	Gef.	» 45,1, 44,9	» 2,4, 2,6	» 16,7, 16,8
XXXI	»	» 46,0, 46,1	» 2,9, 2,9	

Hydrolyse zu Oxy-methoxy-nitro-chinoxalinen

Auf dem bereits oben beschriebenen Wege wurden nach Einwirkung von verd. Natronlauge folgende Substanzen erhalten:

Aus 1 g XXXI, Schmp. 224°: 0,6 g (65%) des Oxy-chinoxalins XXX vom Zp. 276°.

Aus 2 g des isomeren Gemisches G vom Schmp. 155°:

a) 0,3 g (15%) an schwach gelb gefärbtem Isomeren XXX vom Zp. 276°.

b) 0,8 g (45%) des eutektischen Gemisches F vom Zp. 233—235°.

Aus 1 g Chlorierungsprodukt XXXII vom Schmp. 168°: 0,5 g der in farblosen Kriställchen zugänglichen Verbindung XXXV vom Schmp. 276°—278° (Zers.).

N-(2,4-Dinitro-6-methoxy-phenyl)-glycin (XXXIII)

25 g 2,3,5-Trinitro-anisol werden in 500 ccm Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 9,7 g Natrium-glykokollat in 100 ccm Wasser 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Beim Erkalten scheidet sich ein Teil des Reaktionsproduktes in gelben Kristallen ab. Aus der Mutterlauge läßt sich eine weitere Fraktion durch Einengen gewinnen. Ausbeute 25 g (93%).

Das Rohprodukt wird 2-mal mit je 100 ccm kalten Wassers zur Entfernung schmieriger Nebenprodukte digeriert. Dann löst man in viel heißem Wasser und fällt mit konz. Salzsäure die Carbonsäure aus. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol erhält man 17 g (60%) eines gelben Produktes, das bei 192° u. Z. schmilzt.

$C_9H_9O_7N_3$ (271)	Ber.	C 39,9	H 3,3	N 15,5
	Gef.	» 40,0, 40,3	» 4,3, 4,1	» 14,8, 14,9

Die Reduktion mit Zinnchlorür wurde, wie bereits oben beschrieben, durchgeführt. Aus 5,4 g der Dinitroverbindung XXXIII wurden 2,7 g 2-Oxy-5-methoxy-7-nitro-3,4-dihydro-chinoxalin XXXIV vom Zp. 262° erhalten.

$C_9H_9O_4N_3$ (223)	Ber.	C 48,4	H 4,1	N 18,8
	Gef.	» 48,4, 48,2	» 4,6, 4,3	» 18,7, 18,7

Die Oxydation wurde in schwach alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat wie bereits oben durchgeführt und ergab:

Aus 1,7 g der Dihydroverbindung XXXIV 1,2 g (70%) 2-Oxy-5-methoxy-7-nitro-chinoxalin (XXXV) in schwach gelb gefärbten Kristallaggregaten vom Zp. 276—278°.

$C_9H_7O_4N_3$ (221)	Ber.	C 48,9	H 3,2	N 19,0
	Gef.	» 48,9, 49,0	» 3,7, 3,6	» 18,7, 18,5

2-Oxy-8-methoxy-6-aminochinoxalin (XXXVI)

1,1 g ($^1/_{200}$ Mol) XXX, gelöst in 200 ccm 0,2n-Ammoniak, werden zu 12 g $FeSO_4$ in 100 ccm Wasser gegeben und unter Aufkochen mit 30 ccm 2n-Ammoniak versetzt. Nach Absitzen des Niederschlags wird noch warm filtriert, der

Niederschlag mit 50 ccm Wasser ausgekocht, und die vereinigten Filtrate i. V. bis zur Kristallisation eingeengt. Beim Abkühlen scheiden sich 600 mg (60%) gelbe Kristallnädelchen ab, die, mit Wasser gewaschen und aus Wasser oder 50-proc. Methanol umkristallisiert, bei 184° schmelzen. Trocknen bei 140° führt zum Verlust von 1 Mol H_2O, das innerhalb 8 Stunden aus der Raumluft wieder aufgenommen wird. Die wasserfreie Verbindung schmilzt bei 198°. Aus der Mutterlauge lassen sich weitere 150 mg gewinnen, so daß die Gesamtausbeute 75—80% beträgt.

$C_9H_9O_2N_3 \cdot H_2O$ (209)	Ber.	C 51,6	H 5,3	N 20,1
	Gef.	» 52,1, 51,9	» 5,4, 5,3	» 20,1, 19,9

Versuche, XXXVI mit HJ (D 1,7) in Gegenwart von rotem Phosphor zu spalten, führten nicht zu kristallisierbaren Produkten. Man erhält immer eine braune amorphe Substanz (mit positiver Enolreaktion), die weder durch Sublimation noch aus Lösungsmitteln gereinigt werden konnte.

2-Oxy-5-methoxy-7-aminochinoxalin (XXXVII)

1,1 g XXXV werden in 500 ccm Methanol mit Hilfe von Raney-Nickel hydriert. Nach 3 Stunden ist die berechnete Menge von 350 ccm H_2 aufgenommen. Mehr wird in der Kälte nicht absorbiert. Die Lösung zeigt beim Hydrieren nach kurzer Zeit eine grüne Fluoreszenz. Gegen Ende scheiden sich feine Kristallnädelchen aus, die mit dem Katalysator zusammen abfiltriert werden. Man löst in 10—15 ccm 1n-NaOH, filtriert vom Katalysator und fällt mit Essigsäure. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man 450 mg (50%) an fast farbloser Substanz, die ab 290° braun wird und bei 318—220° u. Z. geschmolzen ist.

Aus der filtrierten Methanollösung kann man nach Einengen i. V. bis zur Trockne, Umfällen aus 1n-NaOH und Umkristallisieren noch 150 mg gewinnen, so daß die Ausbeute auf fast 70% kommt.

$C_9H_9O_2N_3$ (191,2)	Ber.	C 56,5	H 4,7	N 22,0
	Gef.	» 56,9	» 4,9	» 22,2

2,5-Dioxy-7-aminochinoxalin (Va) (isosteres Isoxanthopterin)

1 g XXXVII wird mit 20 ccm HJ (D 1,7) und einer Spatelspitze roten Phosphors 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wird zur Trockne eingeengt, zuletzt i. V. Das zurückbleibende Jodhydrat wird in wenig Wasser gelöst und von dem Phosphor abfiltriert. Mit Natriumacetat wird die freie Base ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Wasser erhält man 400 mg (45%) an bräunlichen Kristallnädelchen, die sich bei 350° noch nicht zersetzen. Zur Bestimmung des UV-Absorptionsspektrums wurde 2-mal bei 250—320°/0,5 sublimiert.

$C_8H_7O_2N_3$ (177)	Ber.	C 54,2	H 4,0	
	Gef.	» 54,4	» 4,2	

Über den Abbau von Haarkeratin mit Chlordioxyd

Von *Leopold Horner* und *Walter Emrich*

(Mit 3 Figuren im Text)

(Eingelaufen am 11. Dezember 1952)

Die vorliegende Untersuchung wurde in der Absicht unternommen, einen vertieften Einblick in den Bau der Keratine zu erhalten und einen Beitrag zur Frage der regelmäßigen Wiederkehr gleicher Bausteine (Bergmann-Niemann-Regel) zu leisten. Zur Klärung dieses Zusammenhanges schien uns die Einwirkung von Chlordioxyd auf die Keratine besonders geeignet. Wie aus den eingehenden Untersuchungen von E. Schmidt und Mitarb. hervorgeht[1]), werden durch dieses Reagens folgende Aminosäuren oxydativ abgebaut: Tyrosin, 3,4-Dioxy-phenylalanin, Tryptophan, Histidin und Cystin. Cystin wird lediglich in Cysteinsäure übergeführt; letztere ist dann gegen weitere Einwirkung von Chlordioxyd völlig beständig.

Nach den Untersuchungen von E. Abderhalden[2]) und H. Buchtala[3]) sind im Aufbau der Haarkeratine folgende 15 Aminosäuren beteiligt*): Glykokoll (9,12), Alanin (6,88), Valin (2,8), Leucin (12,12), Serin (0,1), Cystin (11,55)**), Phenylalanin (0,62),

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 1860 (1921); **55**, 1529 (1922); **56**, 23 (1923).

[2]) Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **52**, 348 (1907).

[3]) Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **52**, 474 (1907).

*) Die Klammerwerte sind Prozentzahlen und beziehen sich auf Schafwolle.

**) Die oxydative Aufspaltung der Disulfidbrücke gelingt auch mit anderen Oxydationsmitteln, wie

a) Wasserstoffsuperoxyd: M. Harris u. A. L. Smith, J. Res. nat. Bur. Standards **17**, 577 (1936); **16**, 301 (1936); **18**, 623 (1937). — E. Elöd, H. Nowotny u. H. Zahn, Melliand Textilber. **23**, 313 (1942); P. Alexander, D. Carter u. C. Earland, Biochem. J. **47**, 251 (1950).

b) Chlor: J. L. Stoves, Fibres, Fabrics Cordage **8**, 302 (1947); **9**, 50, 188, 305, 377 (1948); **10**, 81, 259, 391 (1949); J. Lindberg, Textile Res. J. **20**, 381 (1950); P. Alexander, D. Gough u. R. F. Hudson, Trans. Faraday Soc. **45**, 1058, 1109 (1949); M. Harris u. D. Frishman, Amer. Dyestuff Reporter (1948); P. Alexander, R. F. Hudson u. M. Fox, Biochem. J. **46**, 27 (1950); J. H. Bowos u. W. B. Pleass, J. int. Soc. Leather Trades Chemists **26**, 140 (1942); C. S. Whewell, A. Charlesworth u. R. L. Kitchin, J. Textile Inst. **40**, 769 (1949); M. Harris u. D. Frishman, Amer. Dyestuff Reporter 26. 1. 1948; D. Frishman, L. Hornstein, A. L. Smith u. M. Harris, Ind. Engng. Chem. **40**, 2280 (1948); J. B. Speakman, Nillsen u. Elliot, Nature (London) **142**, 1035 (1938); P. Alexander, Melliand Textilber. **31**, 113 (1950); J. Soc. Dyers Colourists **66**, 349 (1950); Amer. Dyestuff Reporter 26. 6. 1950.

c) Wäßrige Bromlösung: Z. Stasry, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **175**, 178 (1928).

d) Alkalische Permanganatlösung: W. Denis, J. biol. Chemistry **9**, 365 (1911).

e) Jodsäure: R. J. Williams, J. Amer. chem. Soc. **59**, 1408 (1937).

Tyrosin (3,30), Asparaginsäure (2,3), Glutaminsäure (8,00), Arginin (10,2), Lysin (2,8), Histidin (0,7), Prolin (4,4) und Tryptophan (1,8).

Es war demnach zu erwarten, daß das Keratin durch Chlordioxyd in einer doppelten Weise verändert wird: 1. Lösung der Querverbindungen durch oxydative Spaltung der Schwefelbrücken und 2. Sprengung der Polypeptidkette durch oxydative Zerstörung der obengenannten Aminosäuren, von denen drei im Haarkeratin vorkommen*). Bei Gültigkeit der Regel von Bergmann und Niemann und die Einheitlichkeit des Keratins vorausgesetzt, sollte man dann einheitliche Bruchstücke erhalten.

Mit Chlordioxyd wurden abgebaut: Menschenhaar (männl. und weibl., dunkel und blond), Roßhaar, Schweineborsten, Kuhhaar, Schafwolle, Hundehaar, Kamelhaar, Lamahaar, Eselhaar und Naturseide.

Nach etwa 20-tägiger Einwirkung von wäßriger Chlordioxydlösung hat sich das Haar in ein farbloses, im trockenen Zustand sprödes Produkt verwandelt, das äußerlich noch die Struktur des ursprünglichen Haares besitzt. Dieser wasserunlösliche Anteil (WU) wird gründlich mit destilliertem Wasser ausgewaschen, getrocknet und pulverisiert. Aus der Gewichtsdifferenz zwischen Einwaage und WU ergibt sich, daß ein erheblicher Teil in Lösung gegangen oder völlig abgebaut sein mußte. Deshalb wurde die Oxydationslösung im Vakuum schonend eingedampft**) und das Gewicht des außerordentlich hygroskopischen Rückstandes (WL = wasserlöslich) ermittelt. Die Gewichtsbilanz ist aus Tab. 1 zu entnehmen.

Tab. 1

Haarsorte		WU		WL		Verlust
	g	g	%	g	%	%
Menschenhaar						
männlich	139,8	50,1	37	45,0	32	31
weiblich	52,5	48,0	51	35,5	38	10
Roßhaare	104,9	49,7	47	38,0	36	17
Schweineborsten	133,0	73,5	55	36,5	27	18
Kuhhaare	29,6	9,5	32	10,7	36	32
Kamelhaare	7,1	1,8	25	2,8	39	64
Hundehaare	1,7	1,0	83	0,2	18	5
Naturseide	20,0	7,0	35	11,3	55	10

*) Dies bedarf allerdings noch der sicheren Bestätigung an niederen Peptiden bekannten Aufbaus.

**) Die Lösung neigt sehr stark zum Schäumen. Sie wurde deshalb kontinuierlich ins Vakuum eingespritzt und sofort verdampft.

Ein Vergleich der Werte WU zeigt, daß zwischen den einzelnen Haarsorten ein erheblicher Unterschied bestehen kann. Besonders auffällig waren jedoch die Abweichungen der WU-Werte bei männl. und weibl. Menschenhaar. Zur Sicherung dieses Befundes und um die Einwirkung von Chlordioxyd möglichst gleichartig zu gestalten, wurden Männer- und Frauenhaar im gleichen Reaktionsgefäß, aber räumlich voneinander getrennt, 21 Tage lang dem oxydativen Abbau unterworfen. Das Ergebnis ist in Tab. 2 niedergelegt.

Tab. 2

Haarsorte	g	Konz. der ClO_2-Lösg.	WU g	WU %
Männerhaare a)	126,9	7,4 mg/cm³	50,8	40
b)	80,3	6,8	28,9	36
c)	110,4	7,0	48,6	44
d)	51,0	7,7	17,8	35
Frauenhaare a)	44,7	7,4 mg/cm³	23,7	53
b)	103,6	6,8	47,6	46
c)	120,2	7,0	57,7	48
d)	137,2	7,7	65,8	48

Die jeweiligen Kombinationen sind durch gleiche Buchstaben gekennzeichnet.

Die Ursache für dieses verschiedene Verhalten sehen wir in der intensiveren mechanischen und chemischen Behandlung der Frauenhaare durch Kämmen (größere Orientierung durch Reckung) sowie durch die Anwendung von Dauerwellenpräparaten (oxydative Veränderung durch Nachbehandlung mit Wasserstoffsuperoxyd), sowie durch das im Durchschnitt höhere Alter der Frauenhaare.

Tab. 3

	S-Gehalt in %		
	Menschenhaare		Schweineborsten
	WU	WL	WU
Vor dem Abbau	4,10	—	3,10
	3,96	—	2,74
1. Tag	—	—	2,30
	—	—	1,50
4. Tag	3,85	—	2,40
	3,80	—	2,16
8. Tag	—	—	2,25
	—	—	2,66
27. Tag	3,53	3,63	2,35
	4,02	2,01	2,22

Blonde und dunkle Haarsorten geben den gleichen proc. Anteil an WU.

Um näheren Einblick in den Abbauvorgang zu erhalten, haben wir in Abhängigkeit von der Zeit beim Menschenhaar und Schweineborsten Schwefelbestimmungen (nach Carius) durchgeführt. Die Tab. 3 zeigt, daß der Schwefelgehalt während des Abbaues praktisch konstant bleibt.

Der Vergleich mit den Schwefelwerten für WL lehrt, daß der Schwefel in den Keratinen einheitlich über alle Bereiche verteilt sein muß.

Eine weitere Möglichkeit, den Oxydationsverlauf zu verfolgen, bestand in der maßanalytischen Ermittlung des Zuwachses an sauren Gruppen. Aus der Tab. 4 geht hervor, daß das Äquivalentgewicht mit fortschreitender Oxydation abnimmt, d. h. die Zahl der Sulfo- und Carboxylgruppen ansteigt.

Tab. 4

Menschenhaare nach	Äquivalentgew.	Roßhaare nach	Äquivalentgew.
4 Tagen	567	3 Tagen	760
5 Tagen	445	6 Tagen	665
10 Tagen	465	13 Tagen	430
18 Tagen	465	18 Tagen	247

Papierchromatographische Bestimmung der Bausteine

Als nächstes wurde die Zusammensetzung der Anteile WU und WL papierchromatographisch ermittelt. Nach bewährtem Arbeitsverfahren ließen sich 8 Aminosäuren: Glykokoll, Alanin, Valin, Leucin, Glutaminsäure, Cysteinsäure, Arginin und Prolin nachweisen. In nativem Keratin lassen sich noch Cystin und Tyrosin papierchromatographisch sichtbar machen. Tryptophan erscheint im Papierchromatogramm nicht, da es durch saure Hydrolyse zerstört wird. Auch Histidin kann nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Bei der papierchromatographischen Analyse der Anteile WL erhält man nach vorausgegangener Hydrolyse ein Chromatogramm, welches sich kaum von dem der Anteile WU unterscheidet. Es waren die obengenannten 8 Aminosäuren vorhanden — Tyrosin und Cystin fehlten ebenfalls. Beim Vergleich der Chromatogramme von WU und WL läßt sich aus der Intensität der Ninhydrin-flecken rein qualitativ erkennen, daß in WL die sauren Aminosäuren überwiegen.

Zur Frage der Einheitlichkeit der Keratine

Die weiteren Versuche waren darauf gerichtet, etwas über die Einheitlichkeit unserer beiden Abbauprodukte WU und WL zu erfahren. Wir bedienten uns des von Sanger[4]) in die Proteinchemie eingeführten 2,4-Dinitro-fluorbenzols, welches bereits in der Kälte mit der freien α-Aminogruppe einer endständigen Aminosäure unter Substitution reagiert. Alle Versuche verliefen jedoch negativ — sicher wohl aus dem Grunde, weil für WU kein geeignetes Lösungsmittel gefunden werden konnte und alle Umsetzungsversuche im heterogenen System vorgenommen werden mußten. WU ist selbst in Formamid und konz. Harnstofflösung unlöslich und löst sich nur in konz. Säuren und verd. Laugen.

Die alkalisch-wäßrigen Lösungen zeigen auch nach Zusatz von Borsäure keine optische Aktivität.

Die Alkalilöslichkeit der oxydierten Keratine nahmen wir zum Ausgangspunkt weiterer Versuche, um die Anteile WU durch Umfällen zu vereinheitlichen. Da diese Umfällungen verlustreich sind, bereiteten wir uns eine größere Menge WU aus Schweineborsten, die, um individuell bedingte qualitative und quantitative Schwankungen auszuschalten, von einem einzigen Tier stammten. WU wurde jeweils in halbkonz. Ammoniak gelöst und dann mit Eisessig gefällt. Von Anteilen, die sich in alkalischem Medium nicht lösten, wurde abzentrifugiert. Bei der ersten Umfällung blieben im allgemeinen immer 30—35% in Lösung, bei den folgenden Umfällungen weniger als 10%.

Alle Fraktionen wurden durch Titration und nach Van Slyke überprüft; doch können die letztgenannten Werte wegen der Unlöslichkeit von WU in Eisessig*) keinen Anspruch auf Genauigkeit erheben, wenn die Ergebnisse auch reproduzierbar sind. Aus den Werten der Tab. 5 geht aber ganz eindeutig hervor, daß das nicht umgefällte WU uneinheitlich ist und daß auch beim weiteren Umfällen die Abtrennung von Anteilen mit kleinerem Molekulargewicht noch nicht abgeschlossen ist.

Tab. 5

Fraktion	Äquivalentgew.	Amino-N in %
nicht umgefällt	422	0,80
1 mal »	1392	0,90
2 » »	1480	0,95
3 » »	1506	1,02
4 » »	1548	0,98

Die Präparate sind bei 22° i. V. getrocknet.

[4]) Biochem. J. **39**, 507 (1945); **42**, 287 (1948).

*) WU wurde in verd. Natronlauge homogen gelöst. Bei Zugabe von Eisessig wird die Substanz aber wieder ausgefällt.

Es muß allerdings darauf aufmerksam gemacht werden, daß die Trocknungstemperaturen von erheblichem Einfluß, insbesondere bei den umgefällten Produkten, werden können. Hierüber gibt die Tab. 6 Aufschluß, in welcher die Trockenverluste und Äquivalentgewichte von nicht umgefällten, mit den gleichen Werten bei einmal umgefällten Anteilen von WU bei Schweineborsten verglichen sind.

Tab. 6

i. V. getr. bei	Farbe	%-Verlust	Äquiv.-gew.	N nach Van Slyke	Mindestmolgew. bez. a. NH_2
		Nicht umgefällt			
22°	farblos	—	422	0,8	1850
65°	gelblich	5,1	461	0,8	1850
100°	gelbbraun	0,8	488	0,8	1850
140°	gelbbraun	0,3	444	0,9	1560
		1mal umgefällt			
22°	farblos	—	1392	0,9	1560
65°	gelblich	8,7	866	0,9	1560
100°	gelbbraun	2,1	652	1,1	1420
140°	gelbbraun	0,3	655	1,0	1420

Es fällt der große Sprung im Äquivalentgewicht von 1mal umgefällten WU bei der Steigerung der Trocknungstemperatur von 22° auf 65° auf, der nur zum geringsten Teil auf den Trockenverlust zurückgeführt werden kann. Der Zuwachs an sauren Gruppen läßt sich evtl. auf salzartige Bindungen zwischen Carboxylgruppen und Arginin zurückführen, welche mit steigender Temperatur gespalten werden[5]).

Die Tab. 7 zeigt, daß auch eine hohe Trocknungstemperatur das Äquivalentgew. von WL aus Schweineborsten praktisch nicht verändert.

Tab. 7

i. V. getr. bei	Farbe	%-Verlust	Äquiv.-gew.	Amino-N in %	Mindest-molgew.
22°	farblos	—	241	3,66	426
65°	gelblich	6,7	253	3,21	426
100°	»	3,0	244	2,01	781
140°	gelbbraun	0,6	238	2,13	781

Der in Tab. 6 zutage tretende Tatbestand, daß bei einmal umgefällten WU mit steigender Temperatur das Äquivalentgewicht sinkt, also weitere saure Gruppen der Salzbildung erschlossen werden, läßt sich noch nach einer 2. Methode bestätigen.

E. Husemann und O. Weber[6]) haben mit Hilfe von Methylenblau colorimetrisch den an die Cellulose gebundenen Farbstoff ermittelt und hieraus Rückschlüsse auf den Carboxylgruppen-Gehalt der Cellulose gezogen. In analoger

[5]) F. Haurowitz, Fortschr. Biochem., S. Karegr, Basel, New York, S. 118, 1938—1947.

[6]) J. prakt. Chem. **159**, 334 (1941).

Weise haben wir abgewogene Mengen (200 mg) der Anteile WU von Schweineborsten mit einer eingestellten Lösung von Methylenblau unter öfterem Umschütteln 12 Tage stehen gelassen. Durch laufende Kontrolle des Farbstoff-Gehalts der überstehenden Lösung mit einem Leifo-Photometer kann die fixierte Menge von Methylenblau an WU genau ermittelt werden. Dieser Vorgang ist nach 12 Tagen abgeschlossen. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 zusammengefaßt.

Tab. 8

i. V. getr. bei	WU von Schweineborsten			
	nicht umgefällt		1mal umgefällt	
	Ads. MB mg/mgWU	Äquiv.-gew.	Ads. MB mg/mgWU	Äquiv.-gew.
22°	0,039	8150	0,061	5240
65°	0,025	12400	0,078	4100
100°	0,021	15100	0,123	2600
140°	0,022	14200	0,021	15200

Zur Messung wurde das Filter Nr. 510 verwendet.

Ein Vergleich von umgefälltem WU mit dem der ursprünglichen Borste noch hinsichtlich der äußeren Gestalt nahestehenden Primärprodukt der Oxydation WU zeigt 1. eine Zunahme der sauren Gruppen nach einmaligem Umfällen, 2. eine weitere Vermehrung der sauren Gruppen mit steigender Temperatur beim umgefällten Anteil WU. Die nach der Methylenblau-Methode gefundenen Unterschiede zwischen „nativem" und einmal umgefälltem Anteil WU bringen wir mit der Erhaltung ursprünglicher salzartiger Bindungen im Keratingefüge in Zusammenhang, welche, durch die Einwirkung von Chlordioxyd unangetastet, wohl mit für die Erhaltung der äußeren Form verantwortlich zu machen sind. Dieser Umstand macht auch verständlich, 1. daß im Primärprodukt weniger saure Gruppen zur Verfügung stehen oder zugänglich sind als nach der Umfällung, bei welcher die strukturstabilisierenden Bindungen zusammenbrechen, und 2. daß im Gegensatz zum umgefällten Material eine Abnahme der wirksamen sauren Gruppen mit steigender Temperatur eintritt.

Die im Vergleich zu Tab. 6 erhebliche Diskrepanz zum titrimetrisch bestimmten „Äquivalentgewicht" bringen wir damit in Zusammenhang, daß auch nach eingestelltem Gleichgewicht das Methylenblau nur von den leicht zugänglichen sauren Gruppen fixiert wird und im Gegensatz zum Alkali nicht zur Aufsprengung lockerer salzartiger Vernetzungen befähigt ist.

Prüfung der Einheitlichkeit der Abbauprodukte mit Hilfe der Papierelektrophorese

Einen direkten Einblick in Art und Umfang der Uneinheitlichkeit von WU vor und nach der Umfällung erhält man durch Anwendung

der Papierelektrophorese in der von Th. Wieland und E. Fischer[7]) empfohlenen Ausführungsform.

Die ammoniakalische Lösung der Anteile WU wurde entlang einer Startlinie in der Mitte des Papiers gleichmäßig aufgetropft und bei 110° getrocknet. Anschließend wird der Papierstreifen mit m/10-Natriumacetatlösung gleichmäßig übersprüht und eine Spannung von 110 Volt angelegt. Bereits nach 20 Min. war eine Verschiebung des hellbraunen, gefärbten Proteinstreifens nach der negativen Seite hin zu beobachten. Jedoch empfiehlt es sich, die Elektrophorese etwa 5 Stunden laufen zu lassen, um eine möglichst vollkommene Trennung von basischen und sauren Anteilen zu erhalten. Nach der Elektrophorese wird der Papierstreifen 10 Min. bei 110° getrocknet und die Lage der Zonen durch Anfärben mit Azocarmin nach den Angaben von Turba und Enenkel[8]) sichtbar gemacht.

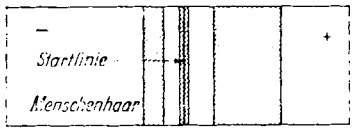


Fig. 1

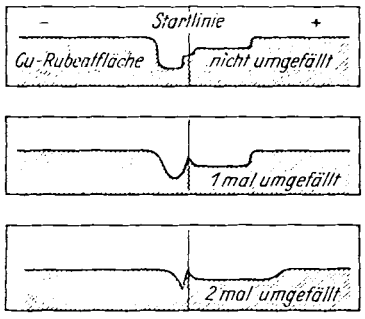


Fig. 2

Die Pherogramme der Anteile WU folgender Keratinarten wurden hergestellt: Menschenhaar (männl., weibl., blond, dunkel, gemischt), Roßhaar (hell und dunkel) und Schweineborsten (nicht, einmal und dreimal umgefällt). Die Zonenbildung war bei Menschen- und Roßhaar praktisch identisch (Fig. 1). Die schraffierten Flächen stellen den Ort der mit Azocarmin angefärbten Proteine dar. Aus diesem Bilde ergibt sich eindeutig, daß mindestens 3 verschiedene Bestandteile vorhanden sein müssen (sauer, „neutral" und basisch), wobei über die Einheitlichkeit dieser Fraktionen nichts ausgesagt werden kann. Elektrophoretisch besteht übrigens kein Unterschied zwischen Männer- und Frauenhaaren.

Bei Schweineborsten tritt zwischen den umgefällten bzw. nicht umgefällten Anteilen WU ein deutlicher Unterschied auf. Um auch gleichzeitig einen annähernd quantitativen Vergleich zwischen den verschiedenen Komponenten zu erhalten, wurden die Pherogramme nach Th. Wieland[9]) retentiometrisch ausgewertet. Das Ergebnis ist aus Fig. 2 zu ersehen.

Beim nicht umgefällten Substrat erkennt man deutlich die 2 Komponenten verschiedenen Ladungsvorzeichens. Man erkennt weiter, daß durch den Vorgang der Umfällung die „neutrale" Komponente zusehends verschwindet. Wenn auch nach der 3. Umfällung die

[7]) Naturwissenschaften **35**, 29 (1948).
[8]) Naturwissenschaften **37**, 93 (1950).
[9]) Naturwissenschaften **35**, 29 (1948); Angew. Chem. **60**, 313 (1948).

basische Komponente deutlich vermindert worden ist, so stellt WU doch auch nach 3-maligem Umfällen noch ein Gemisch saurer und basischer Bruchstücke dar.

Der wasserlösliche Anteil WL von Menschenhaaren liefert ein Pherogramm, in welchem nur saure und basische Bruchstücke vorhanden sind. Neutrale Komponenten fehlen.

Präparative Fraktionierung durch Papierelektrophorese

Nach diesen Ergebnissen lag es nahe, die elektrophoretisch getrennten Produkte zu isolieren, nochmals elektrophoretisch auf ihre Einheitlichkeit zu prüfen, zu hydrolysieren und dann papierchromatographisch ihre Zusammensetzung zu ermitteln. Die Untersuchung wurde auf die wasserunlöslichen Bruchstücke von Menschenhaaren und Schweineborsten beschränkt. Um die für diese Umsetzung notwendige Stoffmenge in die Hände zu bekommen, wurden zunächst 7—8 Pherogramme unter den gleichen Bedingungen hergestellt und an einem Streifen die Lage der Zonen ermittelt. Die anderen Streifen wurden in sinngemäßer Weise zerschnitten und durch 6-stündige Extraktion mit Wasser dem Papier die Abbauprodukte entzogen. Die Kontrolle zeigte, daß die basischen und sauren Komponenten elektrophoretisch einheitlich waren. Der „neutrale" mittlere Bereich ließ sich jedoch meistens nochmals nach der positiven Seite hin aufspalten. Nach saurer Hydrolyse erhielt man bei allen 3 Fraktionen die bereits früher gefundenen 8 Aminosäuren. Die Hoffnung, durch Elektrophorese zu einem der Zusammensetzung nach vereinfachten Abbauprodukt zu gelangen, ging also nicht in Erfüllung.

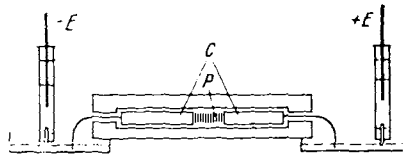


Fig. 3

Um größere Substanzmengen elektrophoretisch einheitlichen Materials zu bekommen, haben wir eine auch präparativ brauchbare Elektrophoreseanordnung entwickelt. Nach mancherlei Vorversuchen hat sich schließlich folgende Variante der Papierelektrophorese von Th. Wieland[7]) besonders bewährt.

In die von diesem Autor beschriebene Elektrophoresekammer werden an Stelle des Filtrierpapierstreifens 2 Celluloseplatten (C) eingebracht, welche den Raum bis auf einen Spalt von 1 cm Breite in der Mitte ausfüllen. In diesen Spalt werden 10—20 trockene Filtrierpapierstreifen (P) eingelegt, welche vorher mit dem zu trennenden Stoffgemisch getränkt worden waren. Anschließend wird auch dieser Bereich mit Pufferlösung durchfeuchtet. Die Stromzufuhr erfolgt über 2 möglichst breite Papierstreifen, welche in eine Petrischale mit Pufferlösung eintauchen. Die beiden Kohleelektroden (E) werden direkt an 110 V Gleichspannung angelegt (vgl. Fig. 3).

Herstellung der Celluloseplatten. Die besten Ergebnisse wurden mit einer Cellulose möglichst hohen Mahlgrades erzielt, da sich hiermit besonders gleichmäßige Platten herstellen lassen. Die fast trockene Cellulose wird mit

Pufferlösung aufgeschlämmt und auf Haarsiebe ausgebreitet, welche gerade den Kammerdimensionen entsprechen. Bei 110—120° wird im Trockenschrank im Verlauf mehrerer Stunden ein Teil der Flüssigkeit verdampft. Die Cellulosefasern haften jetzt so fest aneinander, daß die Platten, ohne die Gefahr, zu zerbrechen, aus den Sieben herausgenommen werden können. Die in den Platten noch vorhandene Flüssigkeit ist für den Stromdurchgang ausreichend.

Auf diese Weise wurden unter Variation der eingesetzten Menge an WU von Menschenhaaren 4 Trennungen durchgeführt. Hierüber gibt die Tab. 9 Aufschluß.

Tab. 9

Einwaage an WU g	Dauer der Trennung Stdn.	posit. Anteile g	negat. Anteile g	Mittelfraktion (nicht getr. Ant.) %
5,04	25	1,80	0,90	44
3,00	15	1,20	0,61	40
2,01	15	1,21	0,49	10
1,08	10	0,62	0,27	13

Man sieht, daß das Optimum der Trennung bei einem Substanzeinsatz von 1—2 g liegt.

Auf diesem Wege läßt sich auch durch Auswägen eine Aussage über den proc. Anteil an sauren und basischen Komponenten in WU von Menschenhaaren machen. Es werden gefunden: 60% saure (138)*), 25% basische (253), 10% „neutrale", d. h. mittlere Anteile (250). 5% der Substanz gehen bei der Aufarbeitung (Extraktion mit dest. Wasser) verloren. Das Äquivalentgewicht des Ausgangsmaterials ist 240. Die 3 elektrophoretisch getrennten Fraktionen unterscheiden sich also durch einen verschiedenen Gehalt an sauren Gruppen.

Durch diese Untersuchung wird erneut dargetan, daß Haarkeratine einen komplexen Aufbau besitzen und auch aus diesem Grunde ein schlechtes Modell zur Prüfung der Bergmann-Niemann-Regel darstellen. Immerhin konnte aber gezeigt werden, daß Chlordioxyd als Hilfsmittel zum partiellen Abbau von Proteinen Beachtung verdient.

*) Die Werte in den Klammern bedeuten das durch Titration ermittelte Äquivalentgewicht.

(Abgeschlossen am 27. Februar 1953)

Verantwortlich für die Redaktion: Prof. Dr. H. Wieland, Starnberg (Obb.); für den Anzeigenteil: W. Thiel, Weinheim/Bergstraße. — Copyright 1953 by Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage), Weinheim/Bergstraße. — Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers.